

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Aportaciones a la síntesis de hidroxiquinonas policíclicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Carmen Garranzo García**

DIRECTOR:

**Francisco Fariña**

**Madrid, 2015**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

X-53-053857-0

BIBLIOTECA UCM



5302454969

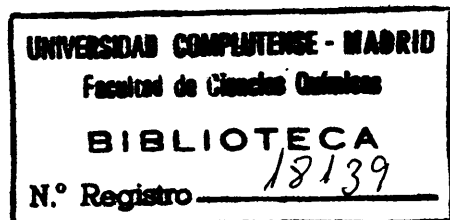
# APORTACIONES A LA SINTESIS DE HIDROXIQUINONAS POLICICLICAS

## MEMORIA

que para optar al grado de  
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

presenta

**Carmen Garranzo García**



Madrid, Julio de 1975

Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección del Dr. D. Francisco Fariña, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

Asímismo, deseo expresar mi agradecimiento a todos los compañeros del departamento.

# I N D I C E

	<u>Pag.</u>
INTRODUCCION GENERAL.....	1
PARTE TEORICA.....	10
I. ESTUDIOS DE FOTOOXIGENACION EN DERIVADOS DEL NAFTALENO Y ANTRACENO.....	11
A. Derivados del naftaleno.....	13
1. Transposición fotoquímica de Fries.....	15
2. Estudio de la estructura de los productos de transposición.....	17
3. Transposición fotoquímica de Fries en el 1, 4,5,8-tetraacetoxinaftaleno.....	22
B. Derivados del antraceno.....	24
1. 1,4-diacetoxiantraceno.....	24
2. Antraceno.....	28
II. SINTESIS DE 7,8,9,10-TETRAHIDRO-6,11-DIHIDROXI-5,12-NAFTACENQUINONA.....	30
A. Síntesis de 5,12-diacetoxinaftaceno parcialmente hidrogenado.....	32
1. Síntesis de 1,4-antraquinona.....	32

	<u>Pag.</u>
2. Reacción Diels-Alder entre 1,4-antraquinona y butadieno.....	34
3. Hidrogenación del aducto 1,4-antraquinona-butadieno.....	35
4. Hidrogenación del 5,12-diacetoxi-1,4-dihidronaftaceno.....	37
5. Ensayos de aromatización parcial del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno..	40
B. Oxidación de 5,12-diacetoxinaftaceno parcialmente hidrogenado.....	44
1. Ensayos de adición de oxígeno singulete al 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaceno.	44
2. Oxidación crómica del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno.....	46
III. INTRODUCCION DE SUSTITUYENTES EN LA 7,8,9,10-TETRAHIDRO-6,11-DIHIDROXI-5,12-NAFTACENQUINONA.....	48
A. Introducción de sustituyentes hidroxílicos en el anillo aromático D.....	48
1. Ensayos a partir de derivados de <u>o</u> -xilenos.	48
2. Ensayos a partir de derivados de quinizarina	52
a) Estudios de metilación de quinalizarina.	53
b) Síntesis de 5-hidroxi-6-metoxi-1,4-antraquinona y de 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona.....	59

c) Reacción Diels-Alder entre 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona y butadieno.....	62
d) Hidrogenación catalítica del 5,12-diacetoxi-1,4-dihidro-7,8-dimetoxinaftaceno.....	64
e) Ensayos de oxidación crómica.....	65
B. Introducción de sustituyentes hidroxílicos en el anillo alicíclico A.....	69
1. Adición de la 1,4-antraquinona al 1-acetoxi y 1-metoxi-1,3-butadieno.....	69
2. Hidrogenación de los aductos.....	73
3. Ensayos realizados a partir de los aductos CXI, CXII y sus derivados hidrogenados....	76
C. Introducción conjunta de sustituyentes en los anillos A y D.....	82
1. Adición de la 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona al <u>trans</u> -1-metoxibutadieno.....	82
2. Hidrogenación de los aductos.....	85
3. Ensayos de acetilación de los aductos hidrogenados (CXXIX-CXXX).....	87
4. Tratamiento con ácido bromhídrico de CXXIX y CXXX.....	89

PARTE EXPERIMENTAL.....	91
I. ESTUDIOS DE FOTOOXIGENACION EN DERIVADOS DEL NAFTALENO Y ANTRACENO.....	93
A. Derivados del naftaleno.....	93
1. Transposición fotoquímica de Fries.....	99
a) Derivados acetilados.....	100
b) Ensayos de metilación de XLVII.....	103
2. Transposición fotoquímica de Fries en el 1, 4,5,8-tetraacetoxinaftaleno.....	104
B. Derivados del antraceno.....	107
1. 1,4-diacetoxiantraceno.....	107
2. Antraceno.....	111
II. SINTESIS DE 7,8,9,10-TETRAHIDRO-6,11-DIHIDROXI-5,12-NAFTACENQUINONA.....	114
A. Síntesis de 5,12-diacetoxinaftaceno parcialmente hidrogenado.....	114
1,4-antraquinona.....	114
Aducto 1,4-antraquinona-butadieno.....	115
1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidro-12-hidroxi-5-oxo-naftaceno.....	116

5,12-diacetoxi-1,4-dihidronaftaceno.....	117
5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronafta- ceno.....	118
Ensayos de aromatización parcial del 5,12-dia- cetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno.....	120
a) Reacción con dióxido de selenio.....	120
b) Ensayos con cloranilo.....	124
B. Oxidación de 5,12-diacetoxinaftaceno parcial- mente hidrogenado.....	125
1. Ensayos de adición de oxígeno singulete al 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaceno	125
2. Oxidación crómica del 5,12-diacetoxi-1,2,3, 4,6,11-hexahidronaftaceno.....	128
III. INTRODUCCION DE SUSTITUYENTES EN LA 7,8,9,10-TETRA - HIDRO-6,11-DIHIDROXI-5,12-NAFTACENQUINONA.....	129
A. Introducción de sustituyentes hidroxílicos en el anillo aromático D.....	129
1. Ensayos a partir de derivados de <u>o</u> -xilenos	129
2. Ensayos a partir de derivados de quinizari- na.....	133



a) Estudios de metilación de quinalizarina	133
b) Síntesis de 5-hidroxi-6-metoxi-1,4-antraquinona y de 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona.....	138
c) Reacción Diels-Alder entre 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona y butadieno.....	140
d) Hidrogenación catalítica del 5,12-diacetoxi-1,4-dihidro-7,8-dimetoxinaftaceno...	143
e) Ensayos de oxidación crómica.....	144
B. Introducción de sustituyentes hidroxílicos en el anillo alicíclico A	145
1. Adición de la 1,4-antraquinona al 1-acetoxi y 1-metoxi-1,3-butadieno.....	145
2. Hidrogenación de los aductos.....	148
3. Ensayos realizados a partir de los aductos CXI y CXII y sus derivados hidrogenados.....	152
C. Introducción conjunta de sustituyentes en los anillos A y D.....	156
1. Adición de la 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona al <u>trans</u> -1-metoxibutadieno.....	156
2. Hidrogenación de los aductos.....	157

3. Ensayos de acetilación de los isómeros

CXXIX-CXXX..... 158

CONCLUSIONES..... 160

BIBLIOGRAFIA..... 165

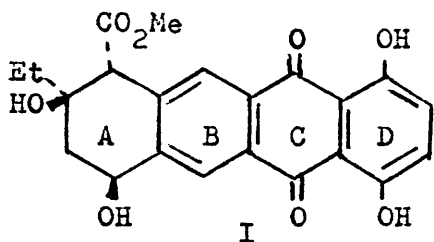
## INTRODUCCION GENERAL

La síntesis de polihidroxiderivados de 7,8,9,10-tetrahidro-5,12-naftacenquinona posee un interés especial, ya que estos - compuestos forman parte de un grupo de pigmentos naturales, las antraciclínonas, que guardan estrecha relación estructural con - los antibióticos tetraciclinas. Tanto las antraciclínonas como las tetraciclinas se encuentran como productos del metabolismo de los hongos estreptomicetos (1).

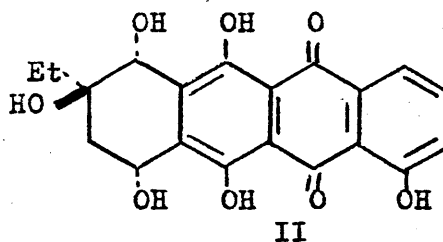
Médicamente, las antraciclínonas poseen actividad antibiótica. Un ejemplo son las isoquinociclínas A y B que fueron observadas junto con la clorotetraciclina, por su actividad antibiótica positiva, en cultivos de Streptomyces aureofaciens (2), y cuya estructura y su relación con el grupo fue aclarada por A. Tullinski (3) años más tarde. Pero quizá sea de destacar en orden a la similitud de estructura con los compuestos que nos propusimos sintetizar, la actividad de la daunomicinona como antitumoral activo en leucemias agudas y neuroblastoma en niños (4a,4b).

Las antraciclínonas han sido objeto de estudio exhaustivo por Brockman y col. (5). Pueden encontrarse libres o como glicosidos (antraciclínas) en combinación con diversos azúcares, en especial aminoazúcares. La mayoría de las antraciclínonas presentan un grupo cromóforo polihidroxiantraquinónico con dos, tres, o cuatro grupos hidroxilo en posiciones peri.

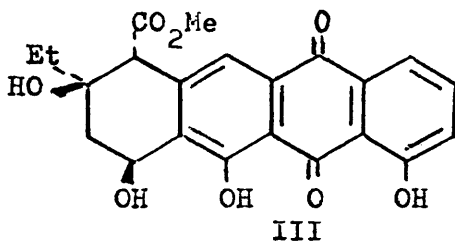
La siguiente serie de compuestos nos puede dar una idea clara de la estructura base :



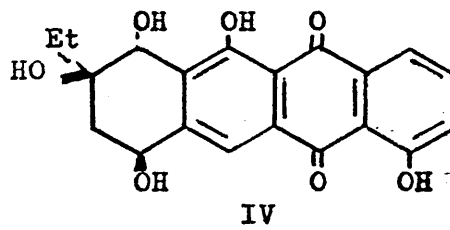
7S,9R,10R- $\xi$ -pirromici-  
nona



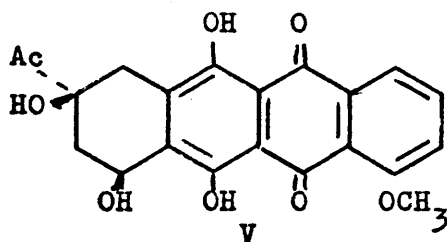
7S,9R,10R- $\alpha$ -rodomici-  
nona



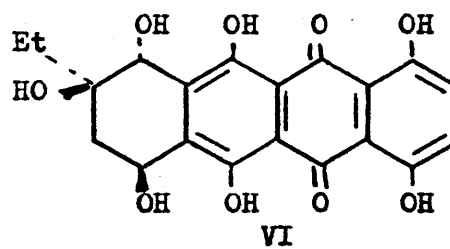
7S,9R,10R-aclavinona



7S,9R,10R- $\alpha$ -citromici-  
nona



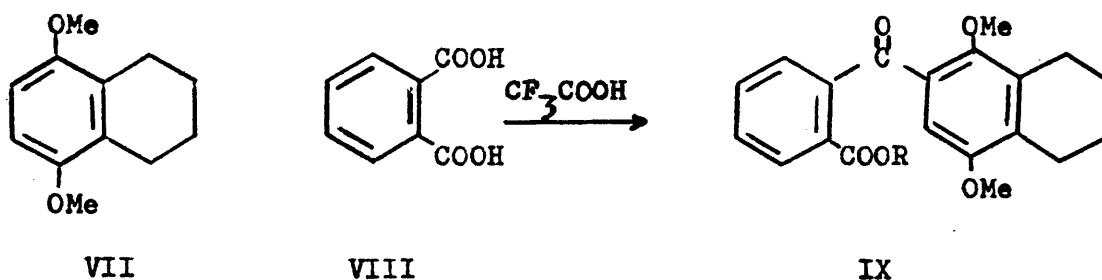
7S,9S-daunomicinona

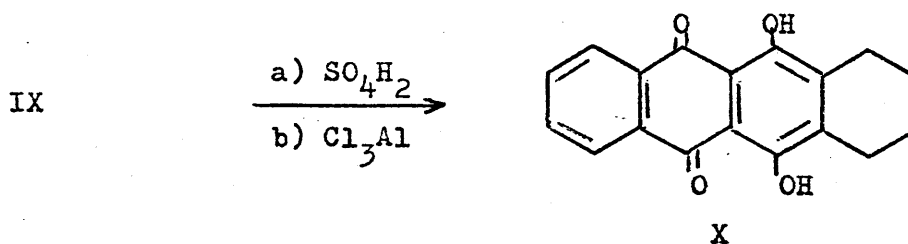


7S,9R,10R- $\beta$ -isorodomi-  
cinona

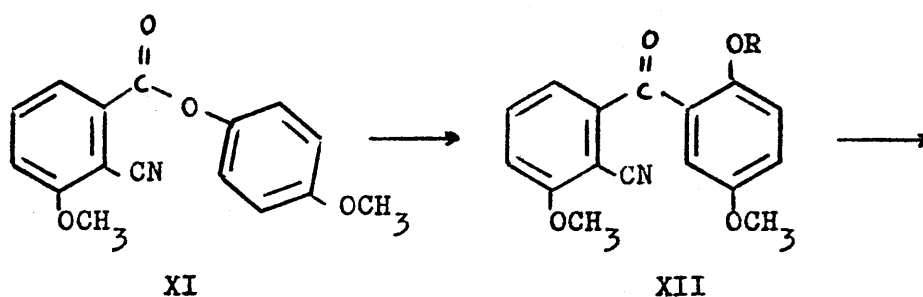
Todas ellas presentan un anillo A alicíclico, cuya estereoquímica fue dilucidada por Brockman y col (5),(6),(7). Por comparación de las curvas de dicroísmo circular de estos compuestos llegaron a la conclusión de que los compuestos naturales de ésta serie que fueron estudiados, tenían la misma configuración - en sus centros asimétricos. Los centros que influyen en el dicroísmo son el C<sub>7</sub> y C<sub>10</sub> sin que la estereoquímica de C<sub>9</sub> tenga gran efecto. En todos estos casos el C<sub>7</sub> es S, mientras que C<sub>9</sub> presenta variación para el caso de la daunomicinona.

La síntesis de sistemas tetracíclicos con diversos sustituyentes ha sido intentada por diferentes caminos, entre ellos por reacción Friedel-Crafts con diversos derivados del ácido ftálico y fenoles (8),(9),(10),(11). En estos casos el compuesto obtenido era completamente aromático. Como ejemplo de éste tipo de aplicación de la reacción de Friedel-Crafts, pero introduciendo ya un anillo alicíclico merece destacar - la síntesis de Marsh y col. (12) de compuestos relacionados con la daunomicinona :

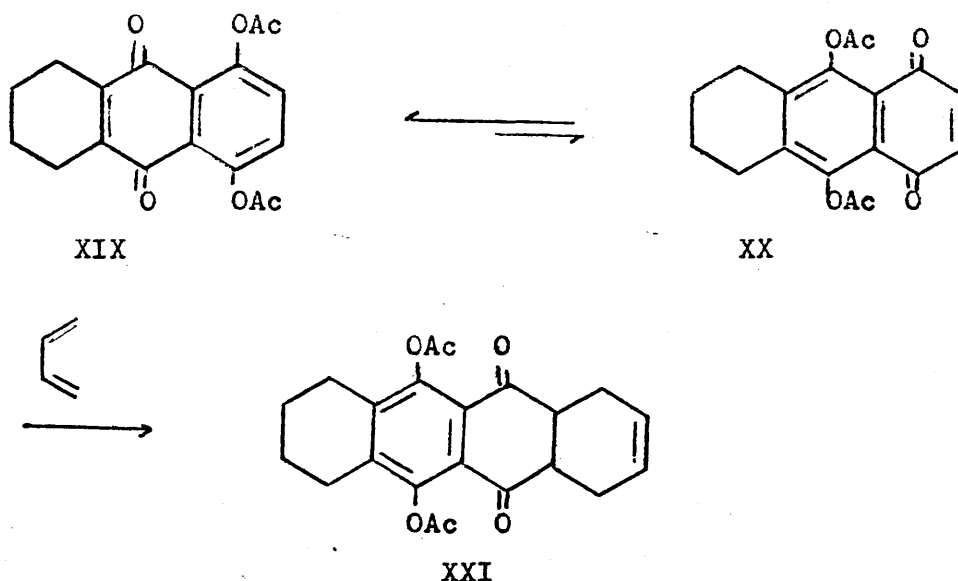




Sin embargo, la reacción de Friedel-Crafts presenta problemas de orientación si los reaccionantes no son simétricos y poseen diferentes posibilidades de ciclación. Recientemente (13), se ha descrito un nuevo camino de síntesis que utiliza la transposición fotoquímica de Fries para evitar estos problemas. El éster XI del ácido 3-metoxi-2-cianobenzoico se fotoisomeriza en dioxano para dar la correspondiente benzofenona, que por hidrólisis da lugar al ácido, el cual puede ciclarse con ácido fluorhídrico, a la antraquinona fenólica XIV. Por alilación y transposición térmica se obtiene XV. Para la creación del sistema tetracíclico sólo les falta a estos autores crear el centro reactivo que les permita una nueva ciclación:

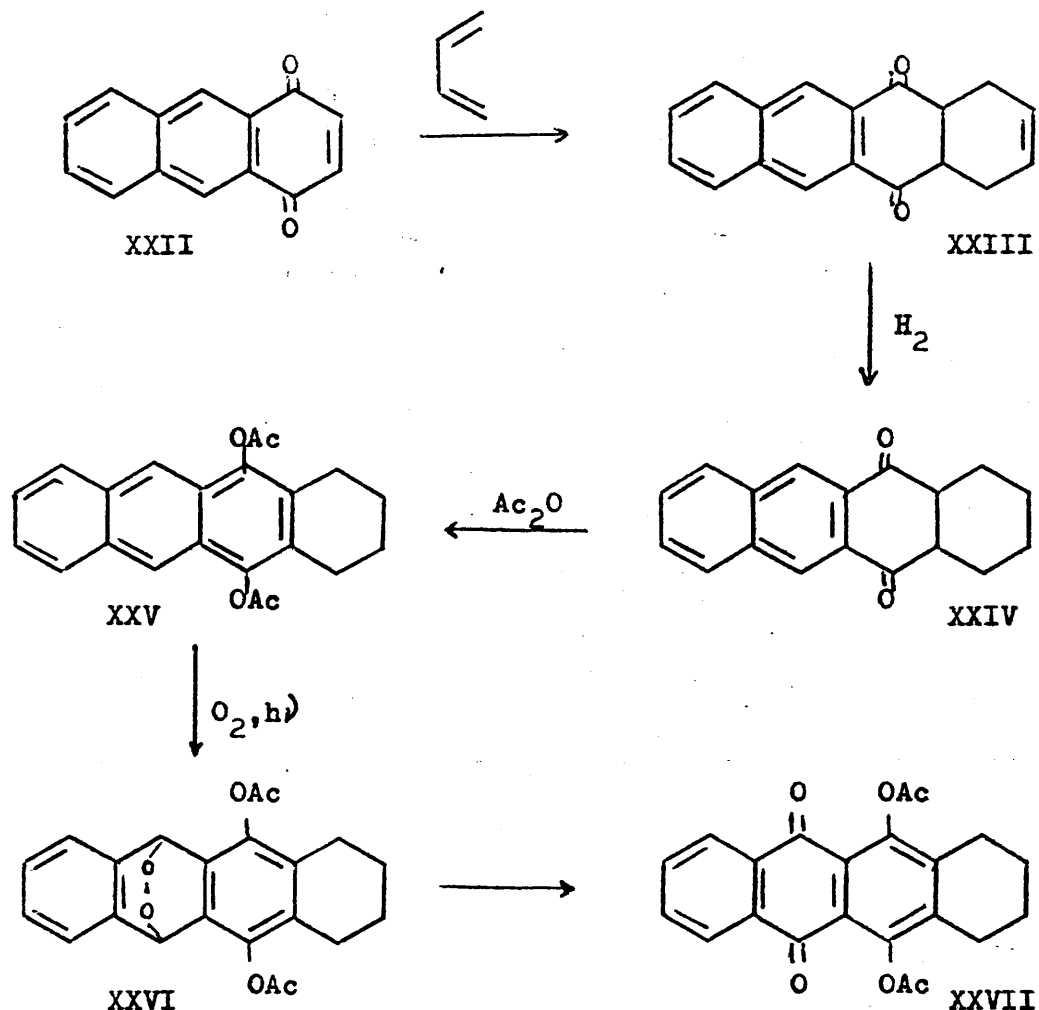




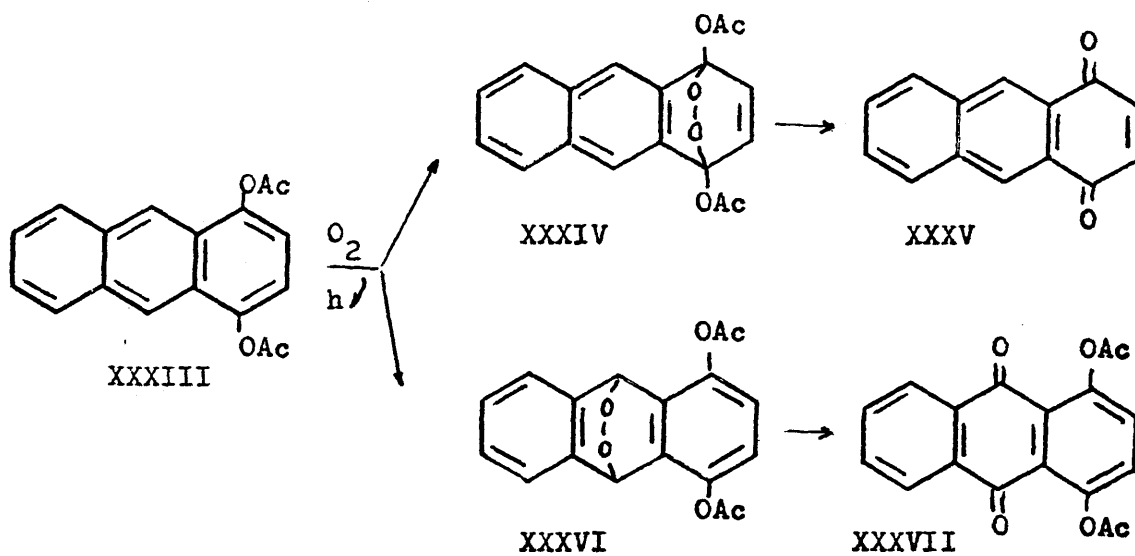
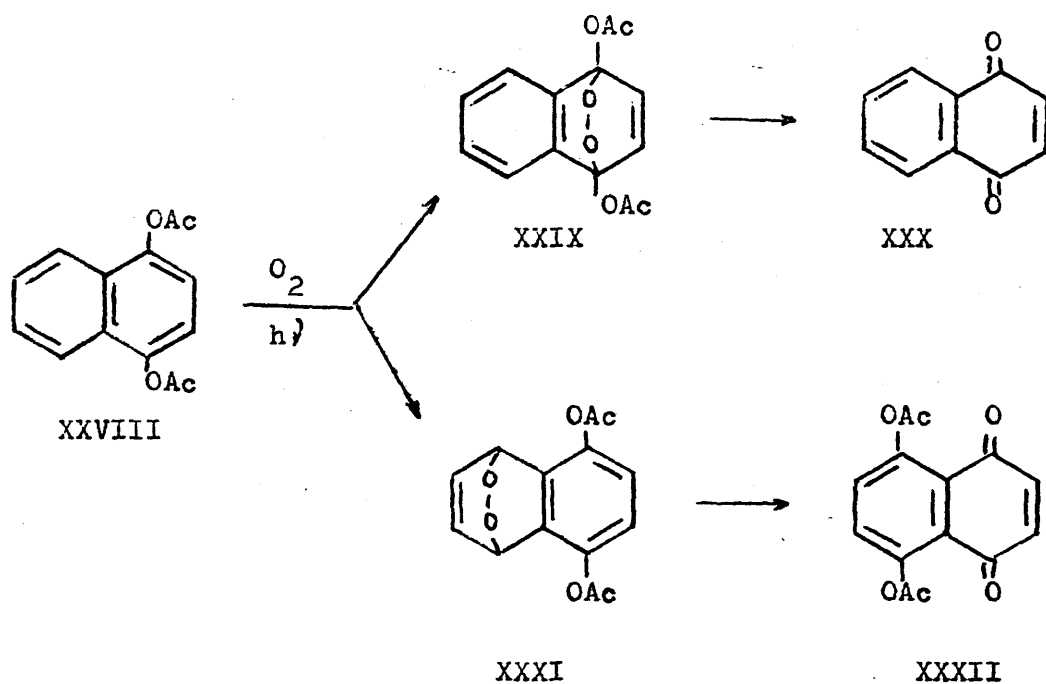


Nosotros nos propusimos crear sistemas de hidroxiquinonas tetracíclicas, referibles a la daunomicinona, utilizando también la reacción Diels-Alder pero empleando como filodieno la 1,4-antraquinona o sus derivados sustituidos. Por otra parte, tratamos de estudiar la posible aplicación del oxígeno singulete como oxidante de sistemas del tipo XXV, ya que Meek y Dewey (17) habían descrito el empleo de este tipo de oxidante sobre 5,12-diacetoxinaftaceno obteniendo la 6,11-diacetoxi-5,12-naftacenquinona. Según estos antecedentes, nos propusimos el siguiente esquema a realizar, el cual, en caso de obtener resultados satisfactorios, se aplicaría a hidroxiderivados de 1,4-antraquinona y, por otra parte, se intentaría el empleo de otros dienos introductores de sustituyentes hidrofílicos en el anillo alifático :





Como estudio preliminar decidimos ensayar la acción del oxígeno singulete sobre sistemas análogos más simples : 1,4-diacetoxinaftaleno y 1,4-diacetoxiantraceno XXVIII y XXXIII. En el primer caso podíamos llegar a la obtención de sistemas quinónicos XXX o naftazarínicos XXXII ; en el segundo caso se podía prever análogamente la formación de quinonas XXXV o quinizarinas XXXVII :

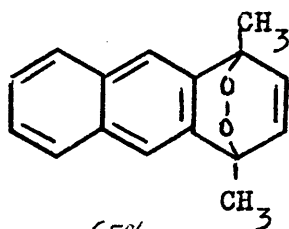


En el caso de no ser el oxígeno singulete un oxidante efectivo se preveía la utilización de otro tipo de oxidantes sobre estructuras del tipo XXV.

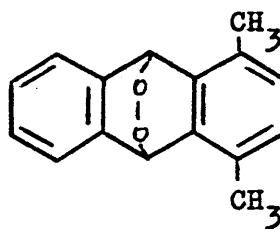
PARTE TEORICA

I. ESTUDIOS DE FOTOOXIGENACION EN DERIVADOS DEL NAFTALENO Y ANTRACENO

La cicloadición de oxígeno singulete al antraceno y derivados ha sido ampliamente estudiada. Dufraisse y Gerard (18) en el año 1.935 describen la existencia del fotóxido del antraceno y posteriormente aparecen otros trabajos que estudian la estabilidad y estructura de este fotóxido (19), (20), (21), (22), (23), (24). Asimismo se ha estudiado la adición de oxígeno singulete a derivados antracénicos, tanto con sustituyentes en posiciones 9,10 como 1,4, por ejemplo en el 9,10-difenil-antraceno (25), (26), (27), 9,10-dimetil-antraceno o en el 1,4-dimetoxiantraceno (28). De los resultados de la bibliografía se deduce que en los derivados sustituidos en 9,10 la adición tiene lugar en esas posiciones, mientras que para los 1,4-disustituidos existe una competencia en la adición en uno u otro anillo. Como ejemplo ilustrativo en el 1,4-dimetil-antraceno (25) se han obtenido ambos fotóxidos XXXVIII y XXXIX en una relación aproximada 2:1 (adición 1,4 : adición 9,10):

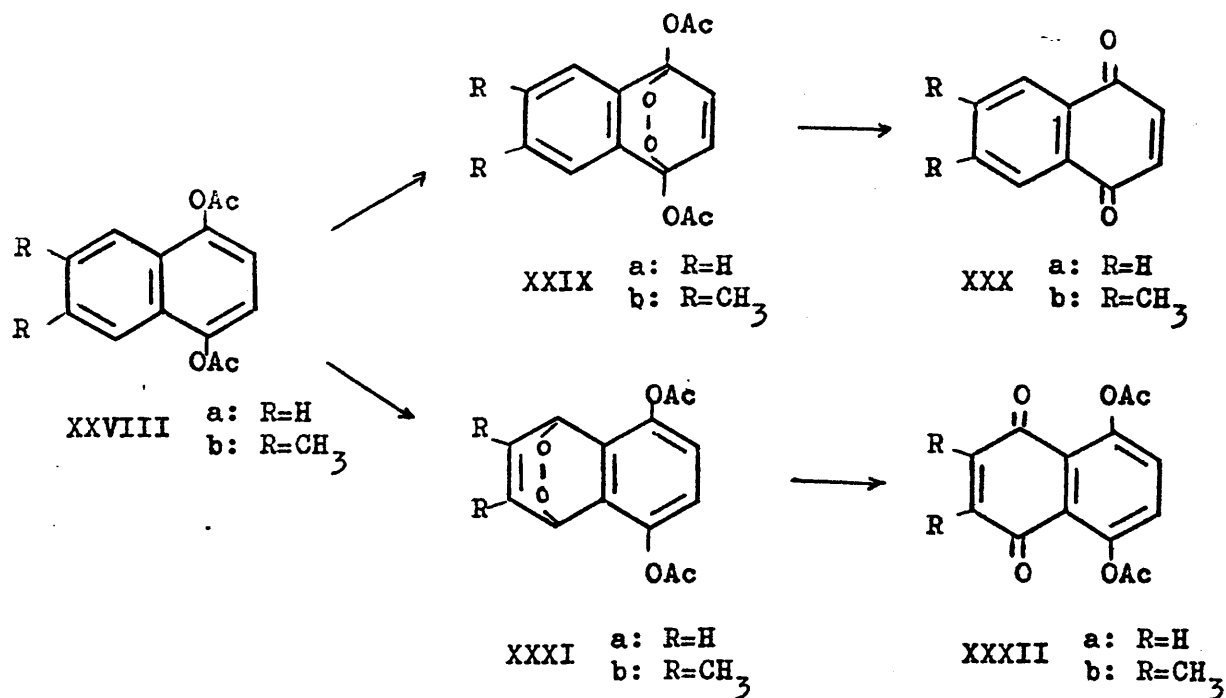


XXXVIII



XXXIX

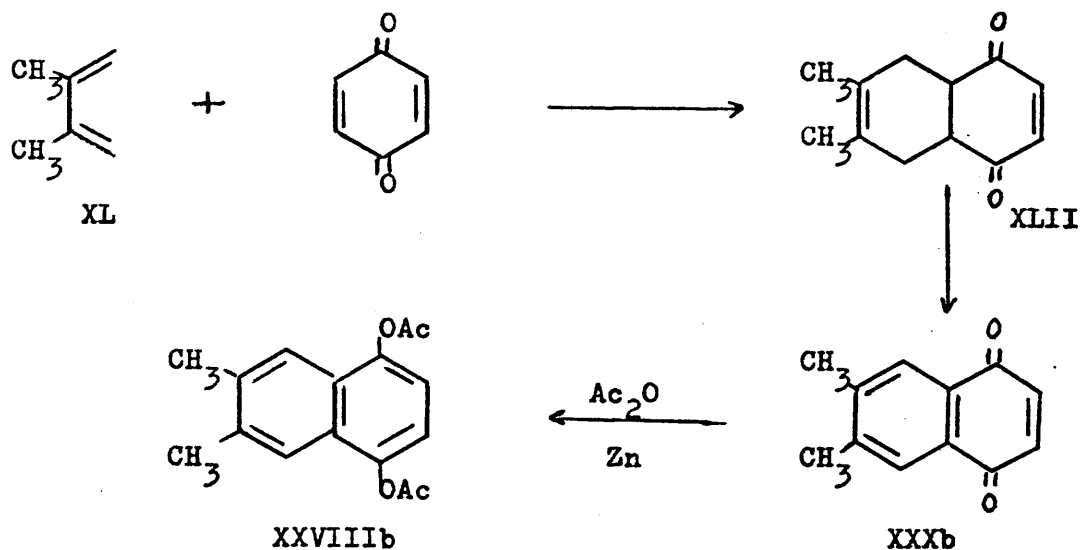
Para el caso de los derivados del naftaleno era de esperar una mayor dificultad en la adición debido a su mayor carácter aromático. Existen pocos estudios de la cicloadición de oxígeno singulete a derivados naftalénicos, si bien hay algunos antecedentes, por ej., de adiciones al 1,4-dimetoxi-naftaleno, 5,8-difenil-1,4-dimetoxinaftaleno y al octametil y hexametil naftalenos (28), (29), (30), en todo caso los sustituyentes utilizados poseen efectos activantes +T para  $\text{OCH}_3$  y +I para el caso de los metilos. Con estos antecedentes, nos propusimos estudiar la posible adición de oxígeno singulete a 1,4-diacetoxinaftalenos que nos podría conducir, bien a productos quinónicos XXX o naftazarínicos XXXII, dependiendo del efecto que ejerciera el grupo acetoxilo :



# A. Derivados del naftaleno

Para este estudio se sintetizó 1,4-diacetoxinaftaleno y 1,4-diacetoxi-6,7-dimetil naftaleno, esperando que los grupos metilo en éste último pudieran favorecer la adición.

La síntesis de 1,4-diacetoxinaftaleno se consiguió fácilmente por acetilación reductora de 1,4-naftoquinona, según el procedimiento descrito (31). Por otra parte la síntesis del 1,4-diacetoxi-6,7-dimetil naftaleno se efectuó de acuerdo con el siguiente esquema, que supone una reacción Diels-Alder, una oxidación crómica y una acetilación reductora :



La estructura de XXVIIIb quedó claramente establecida por medio de sus espectros de IR y de RMN.

Los ensayos de fotooxigenación de los compuestos XXVIIIa y b se hicieron en metanol, en presencia de Rosa Bengala como fotosensibilizador. El curso de la reacción se siguió en ambos casos por cromatografía en capa fina, observándose al cabo de

2 horas la aparición de un nuevo producto formado. La reacción se continuó hasta que se estabilizó la cantidad de nuevo producto.

Sin embargo la estructura del producto formado no parecía corresponder a la del fotóxido buscado. En efecto, los microanálisis indicaron que, en ambos casos, el producto de la reacción era un isómero del compuesto de partida. Los espectros IR mostraron en ambos casos la presencia de C=O, de éster fenólico y un nuevo C=O a frecuencia muy baja, correspondiente a una fuerte quelación, a  $1.615\text{ cm}^{-1}$  para el compuesto obtenido de la reacción con 1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno y a  $1.630$  para el obtenido a partir de 1,4-diacetoxinaftaleno.

A la vista de estos resultados, no existiendo adición de oxígeno y conservando el compuesto la misma fórmula molecular, se pensó que podía haberse originado una transposición de Fries inducida por la luz, análoga a la sufrida por otros ésteres fenólicos (32), (33).

El oxígeno singulete producido en las reacciones fotosensibilizadas en presencia de aire puede generarse por otros medios (34), (35), (36). Así, por ejemplo, por la utilización de agua -- oxigenada con hipobromito sódico o con bromo, o también por descarga entre dos electrodos de oxígeno gaseoso, o por descomposición de las soluciones alcalinas de los perácidos.

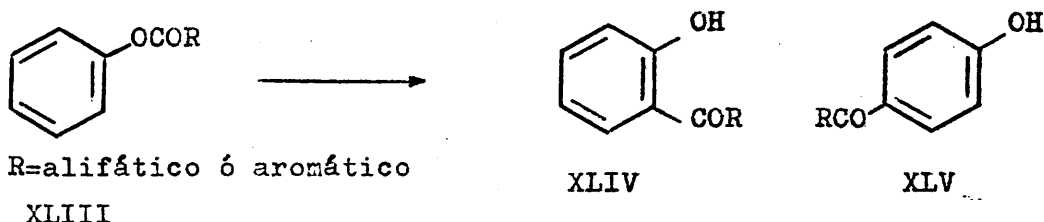
Nuestros ensayos de adición con hipoclorito sódico y agua oxigenada al 1,4-diacetoxinaftaleno no nos llevaron a la adición de oxígeno sino a productos de alteración del compues--



to por el medio básico y oxidante introducido por el hipoclorito sódico.

1. - Transposición fotoquímica de Fries.

La transposición fotoquímica de Fries es una reacción -  
análoga a la reacción de Fries, pero en este caso, inducida -  
por la luz. La reacción, tanto catalizada por un ácido de Lewis  
como por la luz, consiste en la transposición de un grupo acilo  
de un éster fenólico a la posición orto, aunque es posible -  
también la transposición en para :

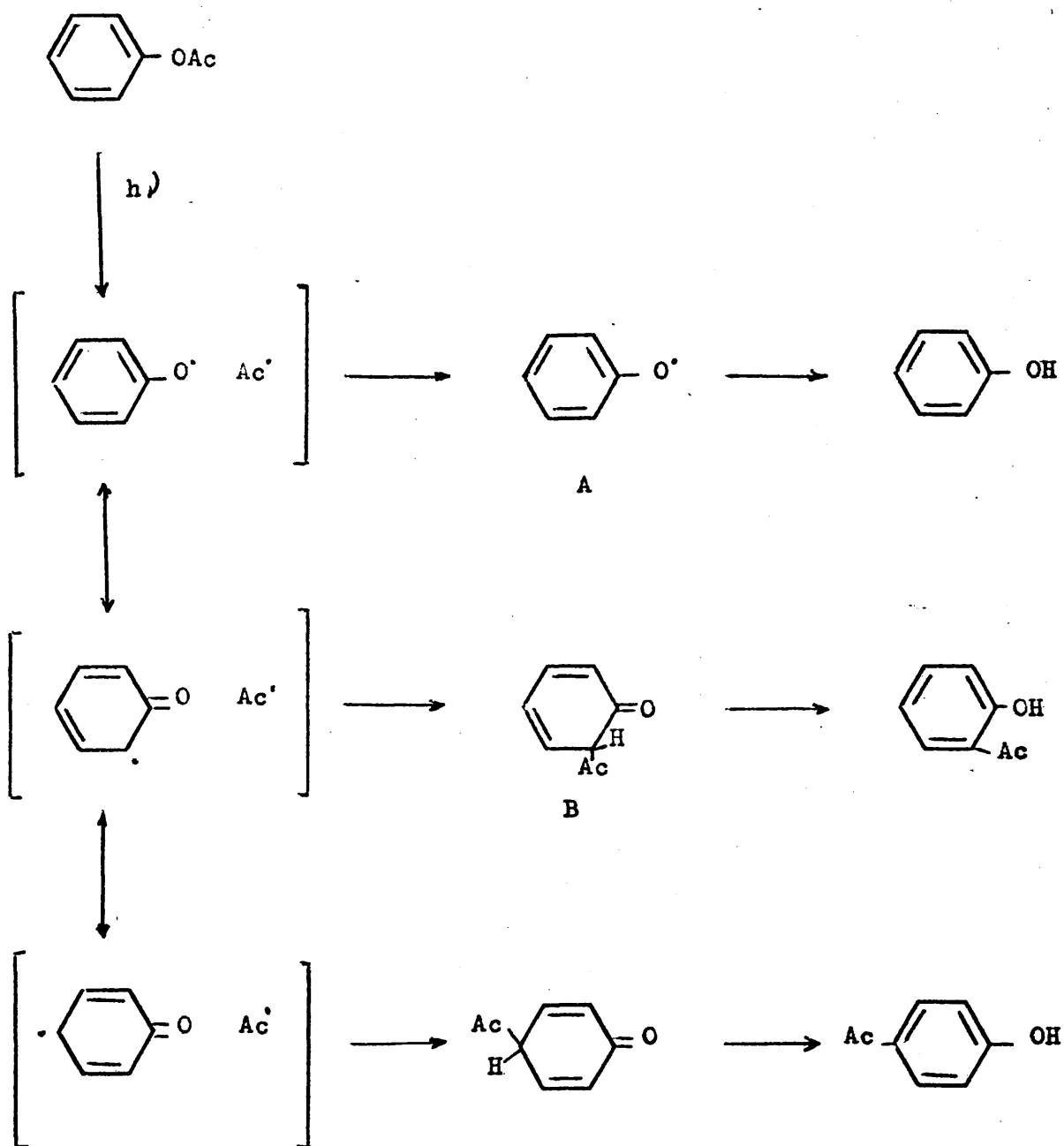


Esta reacción constituye una ruta de síntesis de orto y  
para hidroxicetonas aromáticas.

Sobre el mecanismo de esta transposición fotoquímica, Kal-  
mus y Hercules (37) proponen :

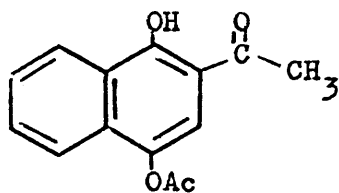
- i) La transposición Foto-Fries ocurre probablemente a trav-  
vés del estado singulete excitado más bajo.
- ii) La similitud de los productos de fotólisis de ésteres  
fenílicos y éteres fenílicos implica un mecanismo común a am-  
bos. El mecanismo de la transposición fotoquímica de Fries en  
un compuesto ArOX, parece consistir en una ruptura homolítica  
del enlace OX y posterior recombinación. El mecanismo que pro-

ponen sería el del esquema siguiente. La presencia de las formas A y B representa una prueba del mecanismo propuesto :

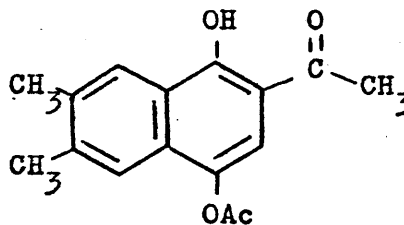


Para llevar a cabo los ensayos de transposición de Fries fotoquímica se disuelven los compuestos en metanol y se irradian en ausencia de aire y de sensibilizador. Operando en estas condiciones en ambos casos se llega a compuestos idénticos a los obtenidos en los ensayos de adición de oxígeno.

Según el esquema de las transposiciones fotoquímicas de Fries nuestros compuestos serían XLVI y XLVII :



XLVI



XLVII

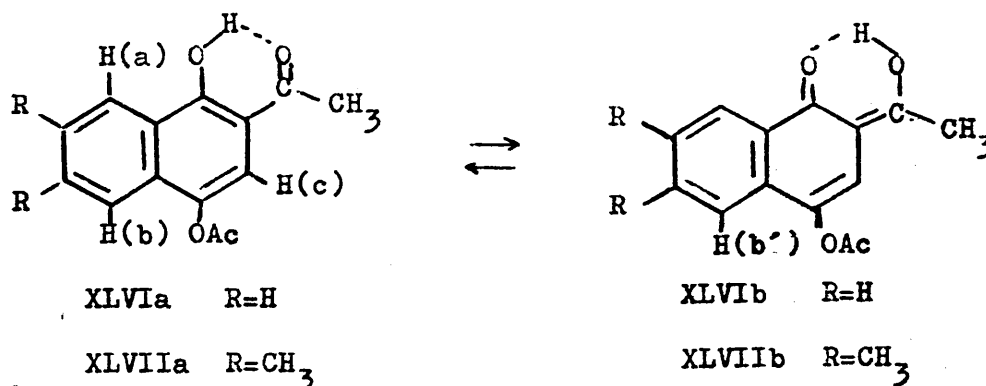
El compuesto XLVI era conocido (38), y había sido obtenido por transposición de Fries del 1,4-diacetoxinaftaleno utilizando como catalizador cloruro de zinc. Nuestro compuesto correspondía en sus propiedades físicas al ya descrito, sin embargo el espectro RMN nos hizo dudar sobre algunos aspectos de la fórmula asignada.

## 2. - Estudio de la estructura de los productos de transposición.

Examinando los datos obtenidos de los espectros de RMN de los compuestos XLVI y XLVII, obtenidos por transposición fotoquímica de Fries, nos extrañó la presencia en ambos casos de un protón aromática a campo muy bajo. Para XLVI este pro -

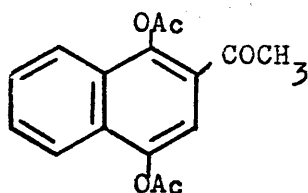
tón es un multiplete centrado a 1,46  $\tau$ , desapareciendo los acoplamiento en XLVII (singulete a 1,79  $\tau$ ). Estos datos parecen indicar que el protón a campo bajo corresponde al H(a) ó H(b), ya que en el dimetil derivado desaparecen los acoplamiento en orto y meta. Por el contrario, el protón H(c) debería ser un singulete en ambos casos (2,52  $\tau$  en XLVI y 2,54  $\tau$  en XLVII).

Esto nos hizo dudar en la atribución de las estructuras XLVI a y XLVIIa, y pensamos en la posible participación de formas tautómeras como XLVIb y XLVIIb. La presencia en ambas formas del grupo C=O contiguo podía, efectivamente, desapantallar al H(a). Sin embargo, las estructuras XLVIb y XLVIIb presentarían un protón olefínico H(c') que, en principio, debería aparecer a campo más alto que los protones que observábamos en la zona aromática.

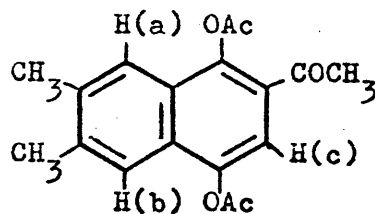


De la acetilación de XLVI y XLVII se obtuvieron respectivamente 2-acetil-1,4-diacetoxinaftaleno XLVIII y 2-acetil-1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno XLIX. El primero se caracterizó por comparación con una muestra original en cromatografía en -

capa fina y espectros de IR y RMN, y el segundo, no descrito, se identificó por los espectros de IR y de RMN, ambos de acuerdo con la estructura XLIX:



XLVIII



XLIX

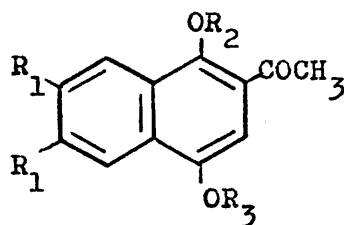
Estos resultados indican que en la acetilación de XLVI y XLVII actúan las formas fenólicas XLVIa y XLVIIa, pero no representan una prueba de que éstas sean las estructuras predominantes, ya que si existe un equilibrio tautómero, éste puede haberse desplazado hacia las formas fenólicas en el propio medio de reacción.

Los espectros de RMN de los diacetatos XLVIII y XLIX van en apoyo de la existencia de formas XLVIb y XLVIIb. En efecto, en el caso del diacetato XLIX los dos protones aromáticos H(a) y H(b) aparecen como un singulete a 2,45  $\tau$ , mientras que el protón H(c) da una señal a 2,33  $\tau$ . Valores comparables serían de esperar para la forma fenólica XLVIIa, en la que, al contrario, el protón H(a) aparece a campo más bajo (1,79  $\tau$ ). En el diacetato XLVIII se observan valores análogos, ya que los protones en C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, y C<sub>8</sub> aparecen como un sistema AA'BB' dando dos multipletes centrados a 2,1  $\tau$  (protones en C<sub>5</sub> y C<sub>8</sub>) y 2,4  $\tau$  (protones en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>), por el contrario en XLVIa el protón H(a) (C<sub>8</sub>) daba la señal de resonancia a 1,46  $\tau$ .

Por último, la comparación de los espectros UV de los derivados acetilados (XLVIII,XLIX), mostró que eran muy diferentes a los XLVI, XLVII, y esto sólo puede explicarse por la presencia de sistemas conjugados diferentes en ambos tipos de compuestos. Además el espectro UV de los diacetatos XLVIII y XLIX presentan coeficientes de extinción  $\epsilon$  muy superiores a los de XLVI y XLVII, lo cual parece indicar la estructura naftalénica de los diacetatos, frente al sistema bencénico conjugado que probablemente domina en XLVI y XLVII (estructuras XLVIb,XLVIIb).

TABLA I

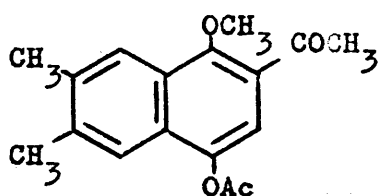
Espectros UV de derivados de 2-acetil-1,4-dihidroxi naftaleno.



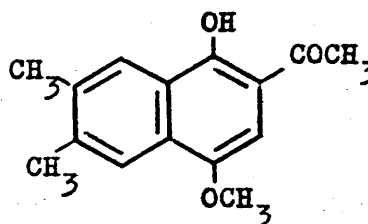
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log $\epsilon$ )		
H	H	Ac	256 (4,35)	266 (4,33)	360-70 (3,69)
CH <sub>3</sub>	H	Ac	262 (4,26)	272 (4,35)	370 (3,44)
H	Ac	Ac	243 (5,31)	284 (5,01)	345
CH <sub>3</sub>	Ac	Ac	250 (5,67)	292 (4,94)	350 (4,49)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ac	268	278	
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	254		

Se intentó asimismo, atrapar algún derivado de las posibles formas enólicas; así, se ensayó la acetilación del 2-acetil-5-acetoxi-6,7-dimetil-1-naftol con acetato de isopropenilo, pero dió lugar al mismo diacetato de la forma fenólica.

También se ensayó con el mismo objeto, la metilación con diazometano pero sólo se logró aislar el derivado L de la forma fenólica, y un producto de desacetilación y metilación posterior LI :



L



LI

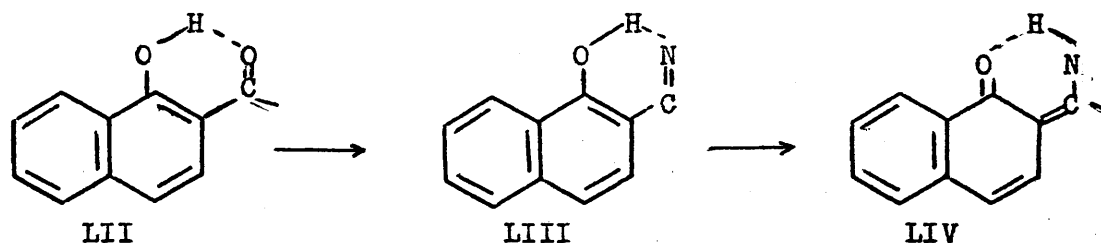
Aunque no se ha logrado aislar ningún derivado de las formas enólicas, no se puede descartar la existencia del equilibrio tautómero propuesto. Los espectros RMN y UV del compuesto LI parecen indicarlo igualmente.

El espectro RMN de LI presenta un protón aromático bajo a 1,89  $\tau$  y otros dos protones aromáticos a campo más alto (2,14 y 3,38  $\tau$ ), este último atribuible al H en C<sub>3</sub> de acuerdo con el efecto introducido por el grupo OCH<sub>3</sub>. El espectro UV es análogo al de XLVII y difiere del de XLIX. En cambio en L no se observa por RMN ningún H aromático a bajo campo.

Con estos datos, aunque no podemos llegar a conclusiones definitivas, suponemos que, en disolución, probablemente existe un equilibrio tautómero de ambas formas con una participación -

importante de las formas tautómeras XLVIb y XLVIIb.

Revisando la bibliografía hemos encontrado ejemplos análogos de tautomería (39) y (40). Entre otros es interesante la tautomería existente en las bases de Schiff de hidroxialdehidos e hidroxicetonas aromáticas :



Esta tautomería se ha estudiado mediante RMN con  $^{15}\text{N}$  y espectroscopía UV y su existencia en este sistema, tan estrechamente relacionado con el nuestro, parece ir en apoyo de nuestros resultados.

3. - Transposición fotoquímica de Fries en el 1,4,5,8-tetraacetoxinaftaleno.

Los resultados obtenidos nos animaron a realizar la transposición fotoquímica de Fries en el 1,4,5,8-tetraacetoxinaftaleno LV, ya que el producto esperado el 2-acetil-4,5,8-triacetoxi-1-naftol podría servir como punto de partida para la obtención posterior de acetilnaftazarina LVII, producto de difícil preparación.

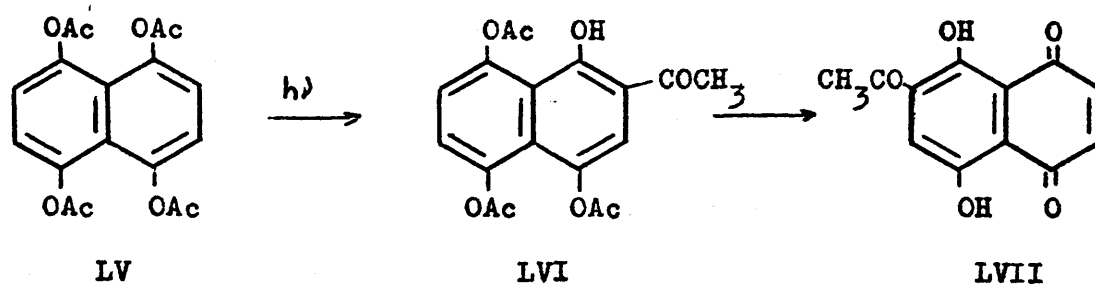
El 1,4,5,8-tetraacetoxinaftaleno fue obtenido por acetilación reductora del diacetato de naftazarina. El principal pro -



blema que nos presentó este compuesto fue su escasa solubilidad debida a la gran simetría de la molécula. Ensayos similares a las reacciones fotoquímicas de Fries se llevaron a cabo en diferentes disolventes (benceno, acetona, acetonitrilo), pero la escasa solubilidad en todos ellos y la tendencia observada en todas estas reacciones a la polimerización, no permitían aislar el producto formado.

Por último se recurrió a emplear irradiación externa y llevar a cabo la reacción en anhídrido acético en caliente. El ensayo transcurrió con éxito y el producto separado por cromatografía preparativa resultó corresponder en su espectro RMN al 2-acetil 4,5,8-triacetoxi-1-naftol LVI, ya descrito (41).

A partir de este compuesto se pensó en que sería fácil llegar a la acetilnaftazarina por una hidrólisis y oxidación al aire en medio alcalino, tras este tratamiento se observó en cromatografía en capa fina la formación de acetilnaftazarina, comparando con muestra original obtenida en nuestro laboratorio, y naftazarina libre :

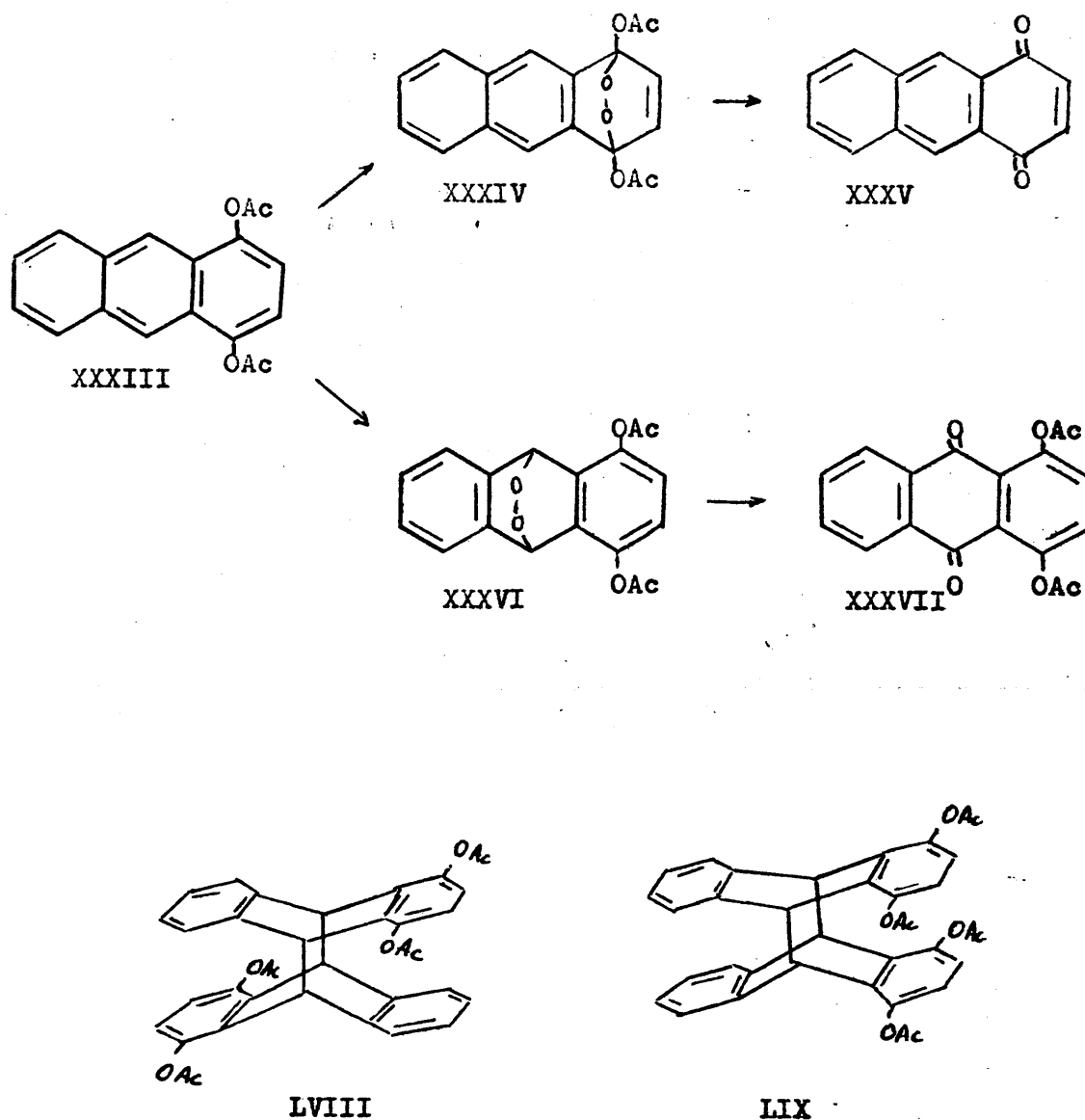


Los intentos efectuados después en nuestro laboratorio (42) para mejorar el procedimiento demostraron que en la hidrólisis y posterior separación de las naftazarinas formadas se perdía el grupo acetilo por lo que la formación de acetilnaftazarina era mínima, resultando mayoritaria la producción de naftazarina.

## B. Derivados del antraceno

### 1. - 1,4-diacetoxiantraceno.

Como base para los ensayos de adición de oxígeno a sistemas tetracíclicos se decidió ensayar la adición de oxígeno sin gulete sobre 1,4-diacetoxiantraceno XXXIII, para observar si se podría llegar por este camino a la síntesis de sistemas quinizarínicos, debido a la mayor reactividad de las posiciones 9,10 de sistemas antracénicos, o si bien entraba aquí en competencia algún tipo de reacción fotoquímica como la transposición de Fries. En principio era de esperar la formación del acetato de quinizarina XXXVII o de la 1,4-antraquinona XXXV. Sin embargo, los primeros ensayos de irradiación del 1,4-diacetoxiantraceno en presencia de aire dieron lugar a un compuesto cuya estructura fue atribuida a su dímero LVIII ó LIX.



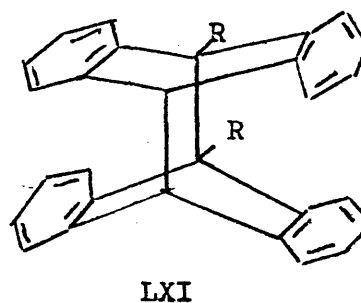
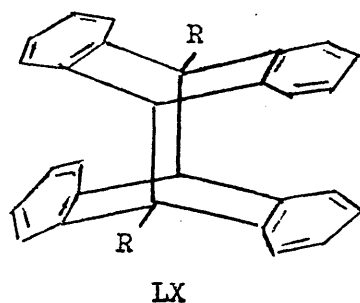
En efecto, el espectro RMN muestra un singulete a 5,24  $\tau$  correspondiente a 4H en C<sub>9</sub>, C<sub>9'</sub>, C<sub>10</sub>, y C<sub>10'</sub> de acuerdo con resultados ya observados en dihidroantracenos (43). Los protones aromáticos aparecen agrupados en dos singuletes que integran para 4 y 8H respectivamente a 3,22 y 3,12  $\tau$  desapa-

reciendo el sistema AA'BB' del 1,4-diacetoxiantraceno. El microanálisis resultó a su vez más concordante para la estructura de dímero que para un compuesto de adición de oxígeno.

El espectro UV varía mucho en relación con el del 1,4-diacetoxiantraceno, de acuerdo con la transformación de la estructura antracénica en estructura bencénica. En especial, en el producto dímero se observa la desaparición de la banda intensa del 1,4 - diacetoxiantraceno (a  $252 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 5,09$ ) y la presencia de una banda de menor intensidad (a  $242-4 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,94$ ) asignable a las estructuras bencénicas presentes.

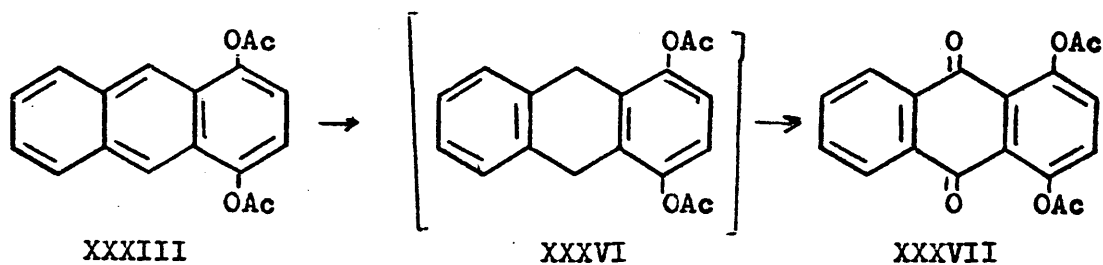
La formación de dímeros en el propio antraceno por una reacción fotoquímica había sido observada ya (18) (22), así como la influencia de los disolventes ante la competencia de reacción de fotopolimerización y fotoadición (22) (23) (24).

La estructura de los dímeros también ha sido objeto de estudios estereoquímicos (44). En los casos hasta ahora estudiados, los sustituyentes se encuentran en posición 9 y de las dos estructuras posibles LX y LXI, los dímeros obtenidos parece que presentan la estructura LX. En nuestro caso existen dos posibles estructuras LVIII ó LIX y, aunque no hay datos a favor de ninguna de ellas, la insolubilidad del compuesto y la aparente simetría que siguen los dímeros de otros antracenos 9-sustituidos hace pensar como más probable la fórmula LVIII. Como una comprobación más de la estructura dimérea observamos que por calentamiento del producto en clorobenceno se obtenía el 1,4-diacetoxiantraceno.



Dada la influencia que tiene en estas reacciones el disolvente utilizado, se hicieron otros ensayos. Así, operando en cloroformo con sensibilizador, o en sulfuro de carbono en ausencia de sensibilizador, se observa la formación, entre otros productos, del diacetato de quinizarina XXXVII. E incluso operando de nuevo en metanol pero variando las condiciones de irradiación se obtuvo dímero y se detectó como subproducto el diacetato de quinizarina.

De acuerdo con la reacción de cicloadición de oxígeno singulete a compuestos aromáticos y los resultados obtenidos parece que podemos concluir que en las condiciones empleadas sobre el 1,4-diacetoxiantraceno se observa una adición de oxígeno en las posiciones 9,10 del anillo no sustituido :



Esta adición parece que no está favorecida, lo cual concuerda con la dificultad que muestran estructuras análogas que presentan sustituyentes desactivantes o de un carácter no claramente activante (45) ; así con sustituyentes de este tipo en posiciones 9,10 se suele llegar a la formación de dímeros o a productos de descomposición (p. ej. en el 9-ciano-10-acetoxiantraceno se detecta formación de dímero). Sin embargo en nuestro caso las posiciones 9,10 están libres de sustituyentes y era de esperar si no adición en el anillo extremo sí en el central, como en realidad parece ocurrir.

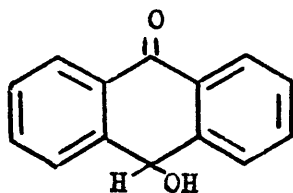
## 2. - Antraceno.

La no detección de los fotóxidos intermedios nos hizo, por otro lado, intentar la reacción con el propio antraceno para observar si en las condiciones empleadas por nosotros obteníamos 9,10-antraquinona, que sería el resultado más acorde con los datos anteriores, o si aislábamos el fotóxido, descrito en la bibliografía, lo que nos llevaría a pensar que en el 1,4-diacetoxiantraceno el fotóxido intermedio sería altamente inestable.

Lo mismo que en el caso anterior, la adición de oxígeno - singulete al antraceno se ensayó utilizando diferentes condiciones. Cuando se opera en metanol se puede llegar a la obtención de dímero o bien de una mezcla de éste y de 9,10-antraquinona, según las condiciones de irradiación empleadas. En sulfuro de carbono, se obtuvo mezcla de 9,10-antraquinona y dímero. Ope -

29  
rando en cloroformo con diferentes filtros de irradiación se puede aumentar la formación de 9,10-antraquinona y disminuir la de dímero.

Por último se procedió a efectuar la irradiación en presencia de un medio ácido expresamente introducido, con objeto de observar las alteraciones que pudieran ocurrir, como por ej. un aumento en la producción de 9,10 antraquinona que podría indicar que ésta se formaba a partir del fotóxido por descomposición facilitada por trazas de ácidos. La irradiación se efectuó en la forma usual agregando 5 gotas de ClH concentrado. En este caso no se logró evitar la formación de dímero (17%), siguió quedando antraceno sin reaccionar y se detectó un 17% de 9,10-antraquinona, pero surgieron además trazas de un nuevo producto que no se logró obtener en cantidad suficiente para obtener su espectro de RMN ; el compuesto fundía a 1702 y por su espectro IR (banda de OH a  $3.300\text{ cm}^{-1}$  y de C=O a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ ) parece que puede tratarse del antrol LXII ya descrito (46).

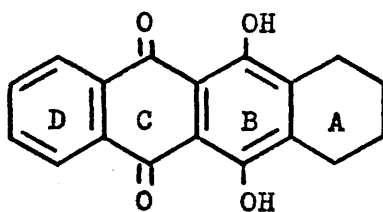


LXII

Este antrol se puede formar en procesos de descomposición del fotóxido del antraceno en medio ácido (47) (22).

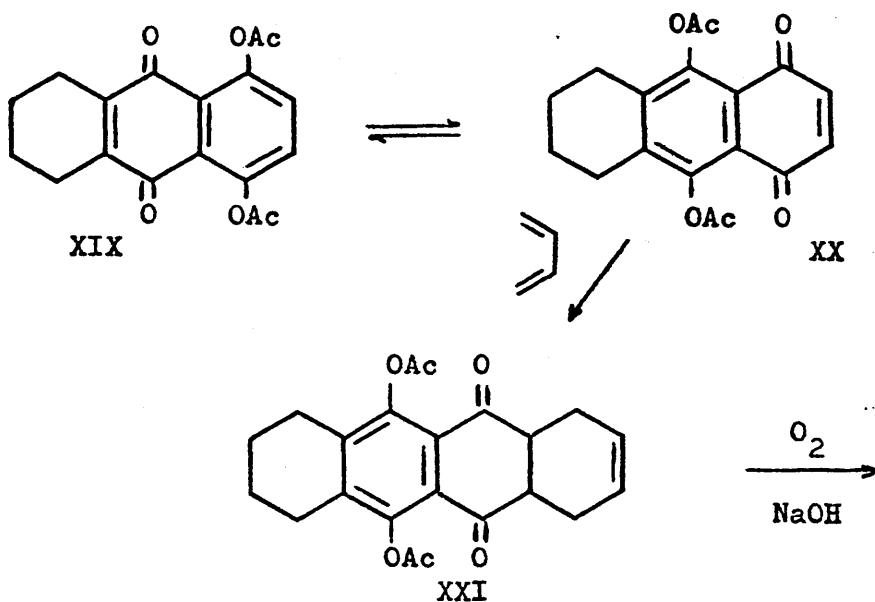
II. SINTESIS DE 7,8,9,10-TETRAHIDRO-6,11-DIHIDROXI-  
5,12-NAFTACENQUINONA LXIII :

Los ensayos efectuados de adición de oxígeno singulete al 1,4-diacetoxiantraceno tenían como objetivo principal, comprobar si éste oxidante podía servirnos para la obtención de sistemas tetracíclicos derivados de la 7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenquinona LXIII :

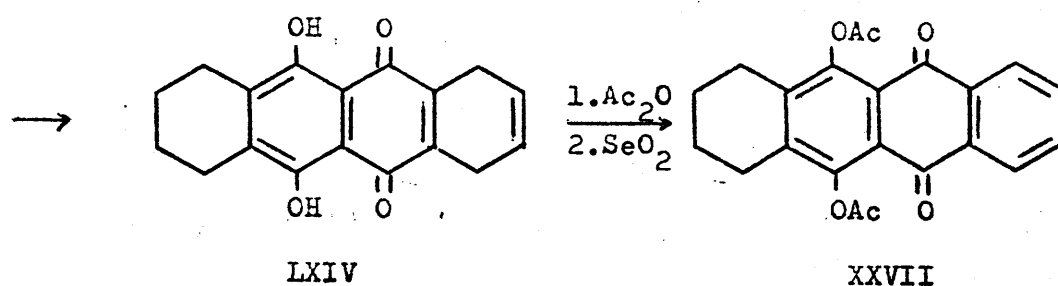


LXIII

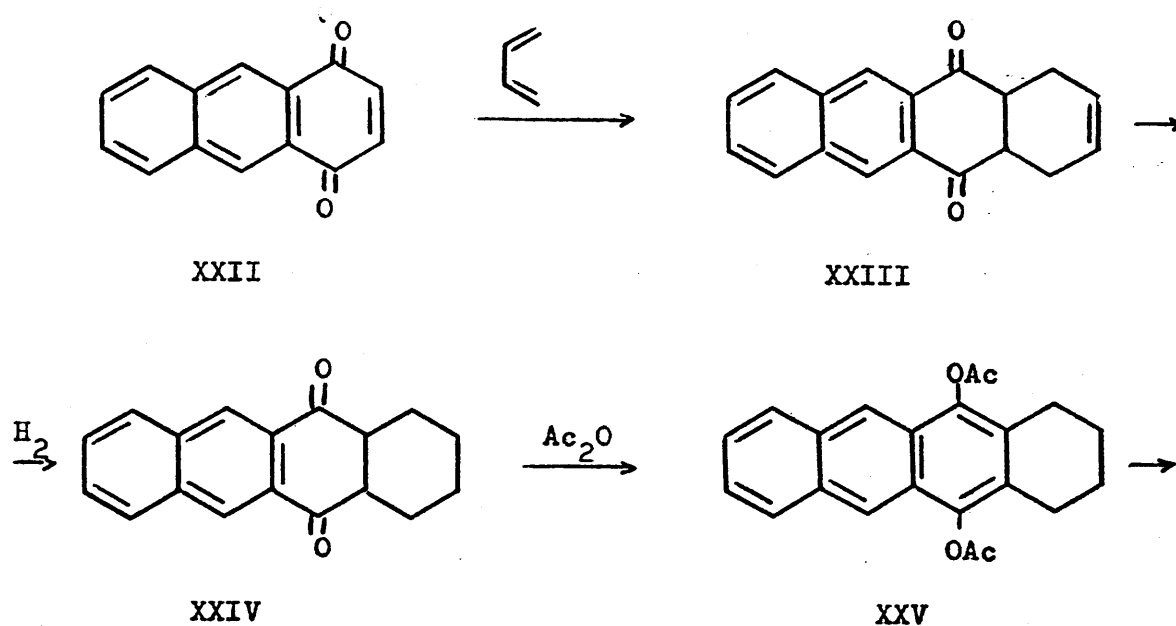
Estos sistemas habían sido ya sintetizados (16) a través de la siguiente ruta que suponía : a) adición del diacetato de tetrahydroquinizarina XIX al butadieno, b) oxidación a la quinona XX y c) acetilación y aromatización de XX :

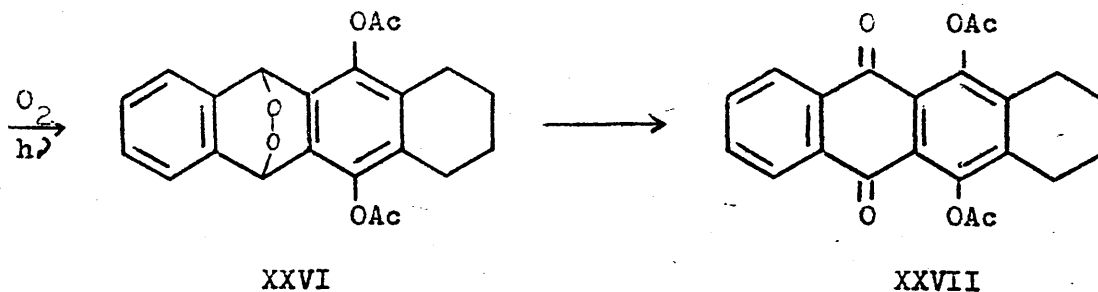






Por nuestra parte nos propusimos la creación de estos sistemas tetracíclicos a partir del siguiente esquema que consta, de una reacción Diels-Alder entre 1,4-antraquinona y butadieno, hidrogenación catalítica del aducto formado, acetilación y adición de oxígeno singulete en las posiciones 5,12 del anillo aromático no sustituido :





Los resultados ya expuestos para el 1,4-diacetoxiantraceno hacían esperar que la adición de oxígeno tuviera lugar, si bien, probablemente la reacción no tendría gran interés sintético, debido a las posibles complicaciones que podrían presentarse : dimerización, adición en el anillo sustituido etc.. Se pensó por ello en la conveniencia de estudiar, además, la acción de otros oxidantes sobre el diacetato XXV.

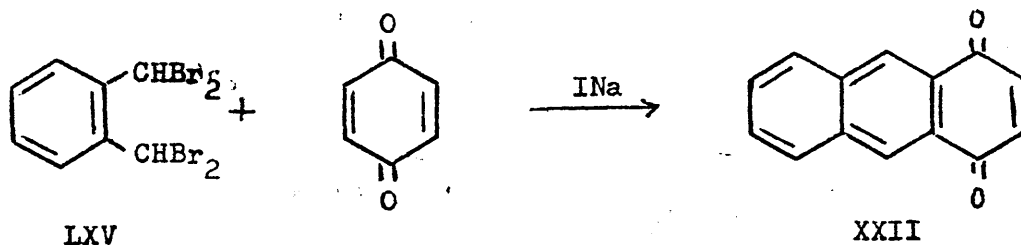
Para efectuar estos ensayos iniciamos la síntesis de XXV.

A. Síntesis de 5,12-diacetoxinaftaceno parcialmente hidrogenado

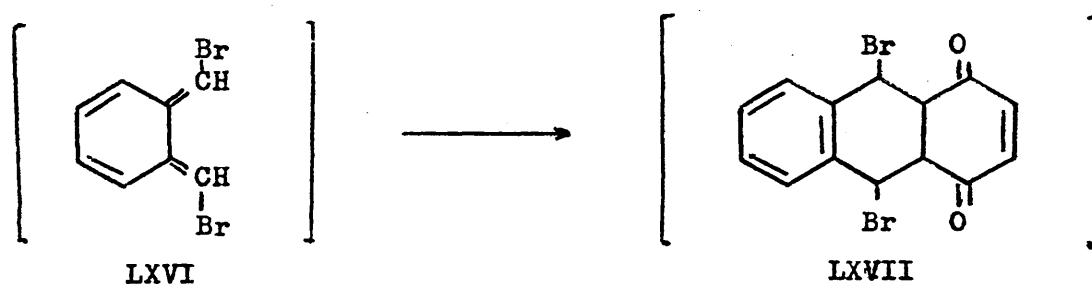
1. - Síntesis de 1,4-antraquinona

La síntesis de ésta fue abordada por dos procedimientos - descritos en la bibliografía (48), (49).

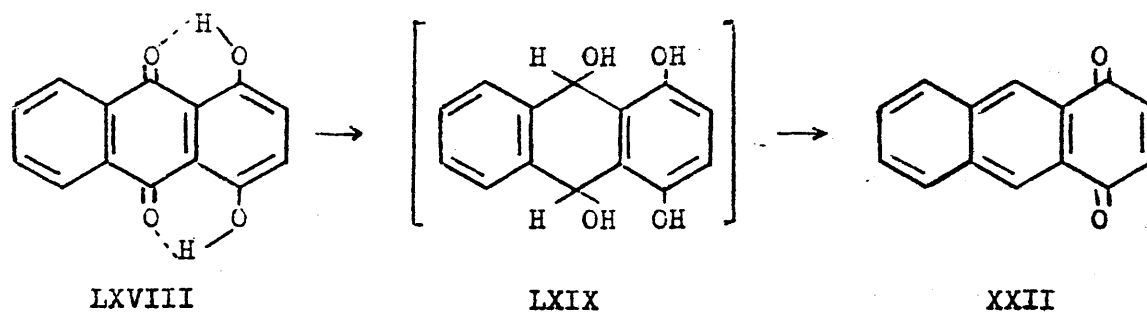
a) Por síntesis diénica entre p-benzoquinona y el  $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetra bromo o-xileno según :



Esta reacción se admite que transcurre a través de un intermedio tipo LXVI no aislable, que conduciría a un aducto LXVII, el cual en el propio medio de la reacción sufriría la aromatización :

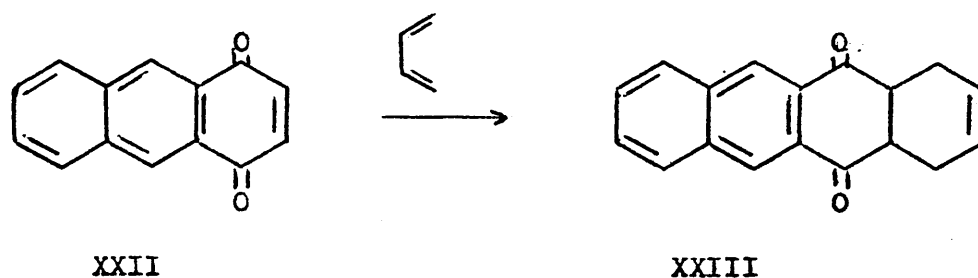


b) Por reducción con  $\text{BH}_4\text{Na}$  en medio metanólico de quinizarina LXVIII, reacción descrita recientemente (49) y que ya había sido empleada por Lepage en la síntesis de 1,4-antraquinonas feniladas (15). Ambos autores presuponen un intermedio tipo LXIX diquinólico por reducción de los grupos "ceto" seguida de deshidratación. La reacción tiene lugar con rendimientos cuantitativos :



## 2. - Reacción Diels-Alder entre 1,4-antraquinona y butadieno

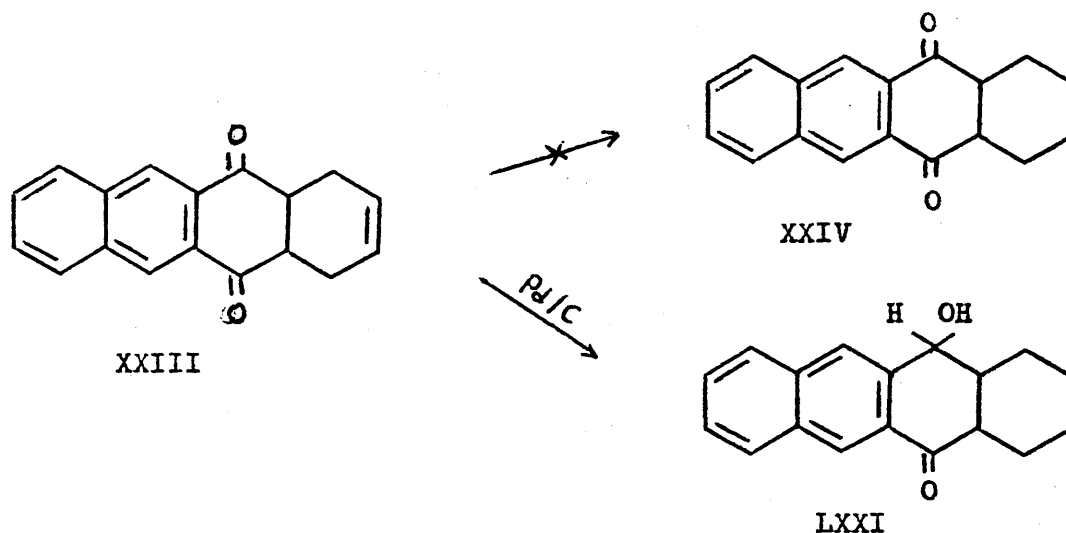
La 1,4-antraquinona resulta ser un sustrato adecuado para reaccionar como filodieno en presencia de butadieno. La reacción se llevó a cabo en benceno o tolueno a 130°C en tubo cerrado y se aisló el aducto XXIII :



La estructura de XXIII fue confirmada por sus datos espectrales. El IR mostró un grupo C=O a  $1.692\text{ cm}^{-1}$ . La RMN mostró la presencia de dos grupos  $\text{CH}_2$  que aparecen como un multiplete centrado a 7,56  $\tau$ , dos grupos CH-CO, que dan lugar a otro multiplete centrado a 6,51  $\tau$ ; los dos protones olefínicos dieron lugar a una señal ancha a 4,20  $\tau$ , por último en la zona de los protones aromáticos aparece un sistema  $\text{A}_2\text{B}_2$  centrado a 1,89 y 2,28  $\tau$  así como un singulete a campo bajo 1,34  $\tau$ , que corresponde a los dos protones en "peri" próximos a los grupos C=O.



ción del doble enlace, se había reducido un grupo C=O :

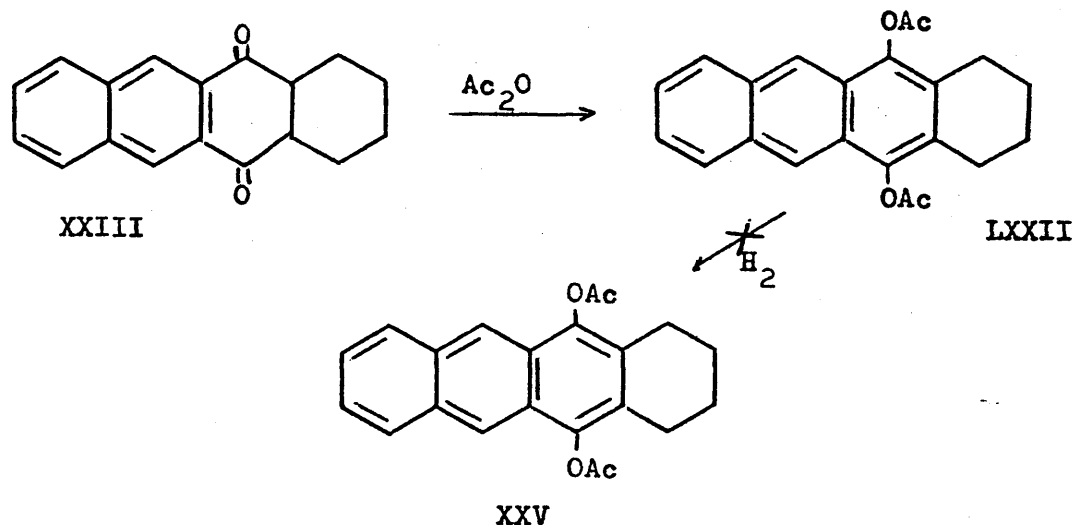


En efecto, el espectro IR del compuesto aislado mostraba una banda de OH a  $3.325\text{ cm}^{-1}$  además del C=O a  $1.680\text{ cm}^{-1}$ . El espectro RMN de una gran complejidad, mostraba un singulete en la zona de protones aromáticos a  $1,33\tau$  que integraba para un protón y que por su posición parecía tratarse de un hidrógeno en "peri" próximo a un C=O, de  $1,80$  a  $2,52\tau$  aparecía una compleja señal que integraba para 5H aromáticos, a  $4,66\tau$  presentaba doblete ancho asignable al H del grupo  $\text{CH-OH}$  creado, de  $7,0$  a  $9,0\tau$  aparecían una serie de multipletes, que integraban para 11H, en los que posiblemente se encuentra englobado el OH. El microanálisis nos confirmó esta estructura que correspondía a un compuesto  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ .

Dado que podíamos aún disponer de catalizadores menos activos decidimos ensayar la reacción utilizando como tal Pd/ $\text{SO}_4\text{Ba}$ . Efectivamente en una operación se logró llegar al compues

to XXIV buscado ; sin embargo la reacción no pudo ser reproducida, por lo que se tuvo que pensar en otros caminos a seguir.

En vista de estos resultados se modificó el esquema inicial de síntesis recurriendo a efectuar en primer lugar la acetilación del aducto y posteriormente ensayar la hidrogenación del doble enlace sobre el diacetato formado :

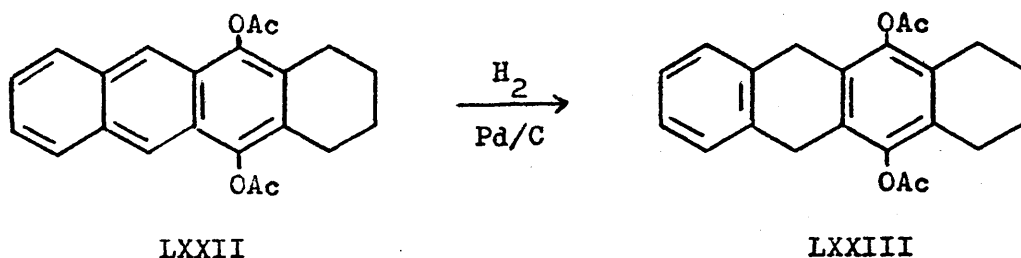


#### 4. - Hidrogenación del 5,12-diacetoxi-1,4-dihidronaftaceno

La acetilación del aducto XXIII con anhídrido acético en medio ácido no presentó dificultades. El compuesto LXXII se identificó por sus datos de IR, RMN, y microanálisis. En el IR se observa la desaparición de la banda de  $\text{C}=\text{O}$  a  $1.692\text{ cm}^{-1}$  y la presencia en cambio de la de éster fenólico a  $1.750\text{ cm}^{-1}$ . El espectro RMN mostró la presencia de los dos grupos acetoxilo, estando el resto del espectro de acuerdo con la estructu-

ra del diacetato LXXII.

El diacetato LXXII presenta gran insolubilidad, por lo que los ensayos de hidrogenación tuvieron que hacerse en ácido acético. Cuando se usa como catalizador  $\text{Pd}/\text{SO}_4\text{Ba}$  ó  $\text{Pd}/\text{C}$  se llega a un compuesto identificado como LXXIII; sin embargo, la reacción es lenta y en el caso del empleo de  $\text{Pd}/\text{SO}_4\text{Ba}$  queda gran cantidad de producto de partida sin reaccionar :

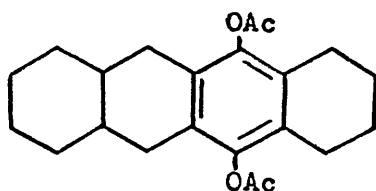


La formación de LXXIII supone una adición de hidrógeno en posiciones 6,11, pasando de una estructura antracénica a dihidroantracénica. En principio no era de esperar esta reducción ya que según los antecedentes existentes en casos referibles (50) dicha adición exigiría condiciones mucho más enérgicas. Por otra parte se ha comprobado en repetidas operaciones que la absorción de hidrógeno no se detiene en la cantidad teórica necesaria para la saturación del doble enlace. Si se interrumpe la reacción cuando se ha absorbido un mol de hidrógeno, se observa que no ha desaparecido la señal de los protones olefínicos a 3,97  $\tau$ , mientras que ya aparece la de los grupos  $\text{CH}_2$  en  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_{11}$  a 6,20  $\tau$ . La estructura LXXIII fue confirmada por sus da -



tos espectroscópicos. El IR presenta C=O de éster fenólico a  $1.741\text{ cm}^{-1}$ . La RMN concuerda en sus señales con las de otros dihidroantracenos citados por Rabideau (43); así, los 4H aromáticos ya no dan un sistema  $A_2B_2$  sino un singulete a 2,78  $\tau$ , los 4H de los grupos  $\text{CH}_2$  creados aparecen como otro singulete a 6,21  $\tau$ . De acuerdo con dicho autor además, la nueva estructura ya no será plana.

Dada la lentitud de la adición de hidrógeno con los catalizadores de Pd, se ensayó el catalizador de Adams, pero en este caso parece que la hidrogenación es más profunda y se llega a un compuesto del tipo LXXIV, en el que se ha destruido gran parte del sistema aromático :



LXXIV

La estructura propuesta LXXIV, está basada únicamente en los datos de IR y de RMN. Por IR se observa que la banda de C=O éster conserva su posición respecto al compuesto de partida (1.750  $\text{cm}^{-1}$ ), lo que parece indicar que éste anillo no pierde su carácter aromático ; también en RMN la señal de acetoxilo se mantiene como singulete a 7,69  $\tau$ . En el espectro RMN además se observa la no aparición de protones aromáticos y, en cambio aparece una señal de unos tres multipletes en la zona de 7,4 a 8,6  $\tau$ . Con respecto a este hecho singular, Carruthers (50) y Adams (51), citan análogas reducciones del anillo aromático utilizando catalizador de Adams.

5. - Ensayos de aromatización parcial del 5,12-diacetoxi-  
1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno

Una vez confirmada la estructura LXXIII teníamos que encontrar un método de aromatizar el anillo central sin que se nos alterase el anillo extremo saturado introducido. En principio se ensayó como agente aromatizante el dióxido de selenio.

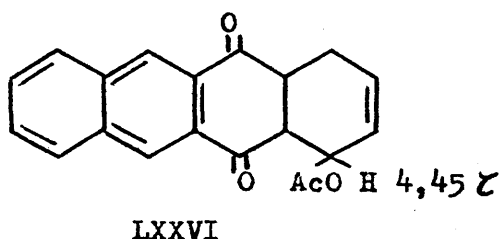
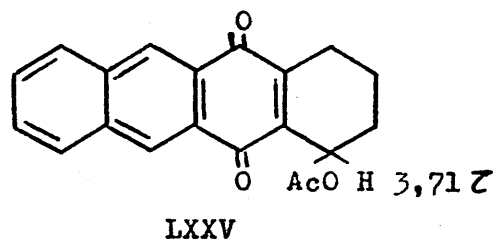
a) Ensayos con dióxido de selenio

Existiendo antecedentes en la bibliografía (52) de aromatizaciones de dihidroantracenos con dióxido de selenio, consideramos de interés probar la acción de este reactivo sobre nuestro compuesto LXXIII ; sin embargo, en ningún caso se llega a la estructura XXV deseada.

La reacción se efectuó en ácido acético acuoso, y se controló por cromatografía en capa fina, interrumpiéndose cuando no se observó variación en la proporción de productos formados.

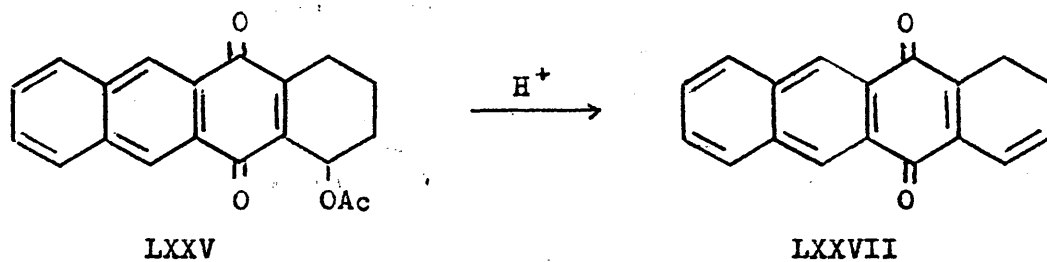
El producto mayoritario resultó ser el de menor  $R_f$ . El espectro IR indicaba en este compuesto la presencia de dos tipos diferentes de grupos carbonílicos por las bandas a  $1.730\text{ cm}^{-1}$  (a frecuencia algo baja para tratarse de un éster fenólico) y a  $1.666\text{ cm}^{-1}$  (asignable a un C=O tipo quinónico). La RMN mostraba en la zona aromática un sistema AA'BB' centrado a 1,91 y 2,30  $\tau$  y un singulete a 1,38  $\tau$  asignable a 2H aromáticos en

"peri", próximos a los C=O; asimismo a 3,76  $\tau$  aparecía una señal ancha que integraba para un protón asignable al hidrógeno del carbono que soporta el grupo acetoxilo en la estructura LXXV propuesta, también se presentaban señales atribuibles a grupos CH y CH<sub>2</sub> cíclicos. El espectro UV era muy análogo a los de otras 1,4-antraquinonas.



Para comprobar la estructura propuesta se efectuaron sobre LXXV diversos ensayos químicos :

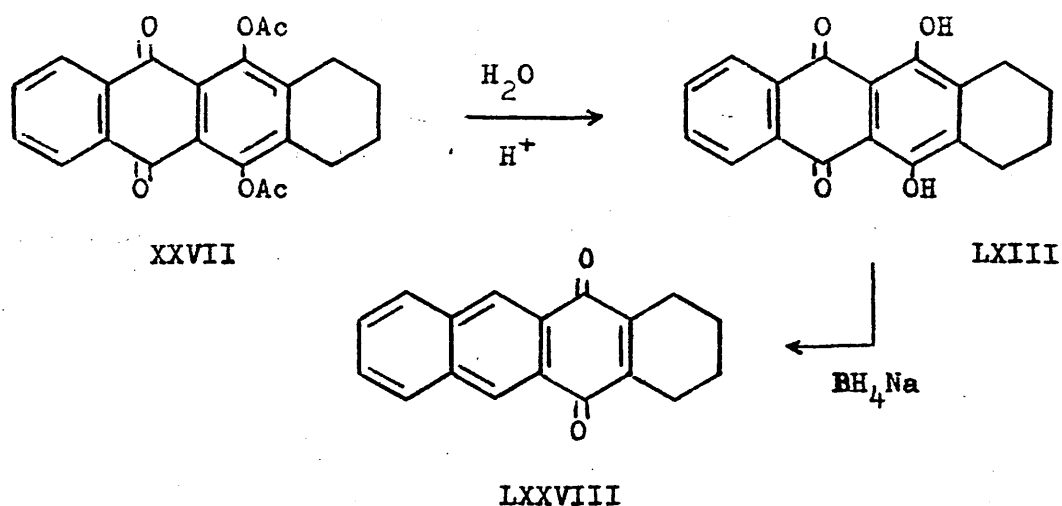
- i) Por reducción acetilante se obtuvo el 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaceno, que puede originarse por eliminación de ácido acético y posterior reducción del doble enlace formado.
- ii) En el tratamiento de LXXV con anhídrido acético, en medio ácido, se obtuvo la 5,12-naftacenquinona.
- iii) Al ensayar la metanolisis del compuesto LXXV (utilizando como catalizador ácido sulfúrico), se obtuvo la 1,2-dihidro-5,12-naftacenquinona, que posee un nuevo doble enlace originado en la eliminación del sustituyente :



La estructura LXXVII se asignó claramente a partir de sus datos espectroscópicos. El espectro IR mostró la presencia de C=O quinónico a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ . La RMN mostró un sistema AA'BB' de 4H aromáticos, centros a 1,90 y 2,30  $\tau$ , un singulete a 1,35  $\tau$  para 2H aromáticos en "peri" próximos a los grupos C=O y los protones olefínicos como dos señales complejas a 3,04 y 3,46  $\tau$ . En la zona de 6,9 a 7,7  $\tau$  aparecía asimismo un multiplete integrable para 4H de dos grupos  $\text{CH}_2$ . El UV estaba de acuerdo para un sistema 1,4-antraquinónico modificado por la presencia de un nuevo doble enlace ( $\lambda_{\text{max}} = m\mu$ ,  $\log \epsilon$ , 294 (4,39), 310 (4,34)).

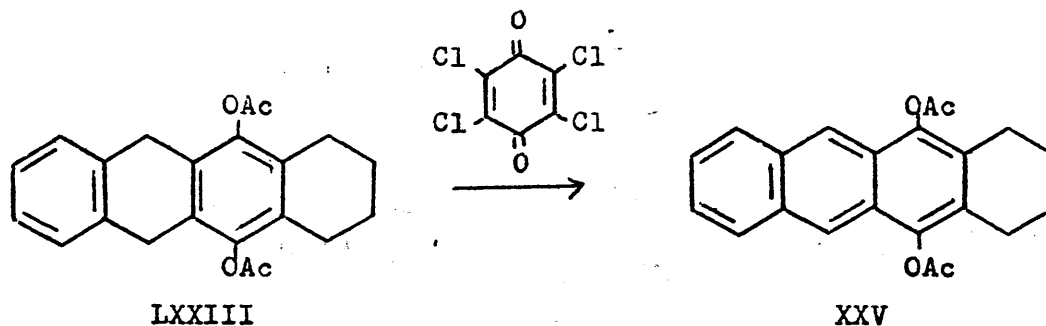
Como productos minoritarios en la reacción con dióxido de selenio se identificó la presencia de 5,12-naftacenquinona y de 1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona; debido a su aparición en proporciones similares y a sus propiedades prácticamente idénticas, sólo fue posible identificarlas por comparación del espectro RMN de la mezcla de ambas y las señales de RMN de los compuestos puros obtenidos por otros caminos. La 5,12-naftacenquinona se había obtenido anteriormente en el tratamiento térmico del aducto 1,4-antraquinona-butadieno. La 1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona fue preparada posteriormente según el es-

quema :



b) Ensayos con cloranilo :

A la vista de los resultados negativos obtenidos con dióxido de selenio se ensayaron otros tipos de agentes aromatizantes, que nos pudieran conducir al producto buscado XXV. Se decidió emplear la tetraclorobenzoquinona basándonos en los resultados de Arnold y Collins (53) que incluso habían ensayado esta aromatización en el 9,10-dihidroantraceno. Dados los antecedentes se sometió LXXVIII a una calefacción con cloranilo usando xileno como disolvente. La reacción transcurre por el camino deseado y se llega a XXV :

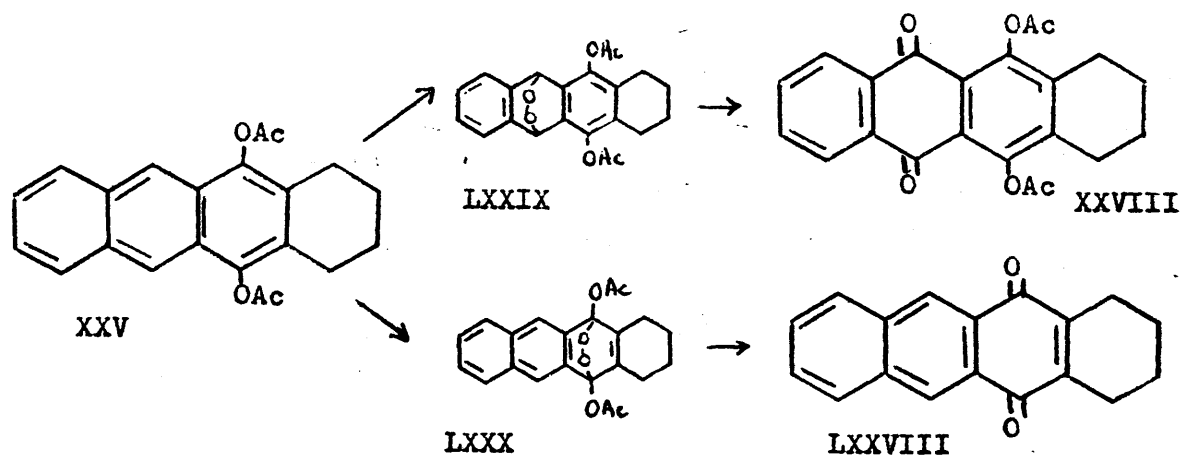


La estructura de XXV quedó confirmada por sus datos espectroscópicos y en especial la RMN mostró un singulete a 1,71  $\tau$  de los dos protones aromáticos en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub>, un sistema AA'BB' para los otros 4H aromáticos así como dos multipletes para los grupos CH<sub>2</sub>.

B. Oxidación de 5,12-diacetoxinaftaceno parcialmente hidrogenado

1. - Ensayos de adición de oxígeno singulete al 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaceno

Los primeros ensayos de adición de oxígeno singulete al diacetato XXV se efectuaron por vía fotoquímica en cloroformo y con azul de metileno como sensibilizador. Los productos formados se separaron por cromatografía preparativa en dos fracciones y se llegó a la conclusión de que la adición de oxígeno tenía lugar en ambos anillos B y C :



En efecto, la fracción con un  $R_f$  mayor resultó ser una - mezcla de los dos productos obtenidos en la reacción de aromatzación con dióxido de selenio : 1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona LXXVIII y 5,12-naftacenquinona, como se comprobó comparando el espectro RMN de la mezcla con las señales RMN de los productos puros.

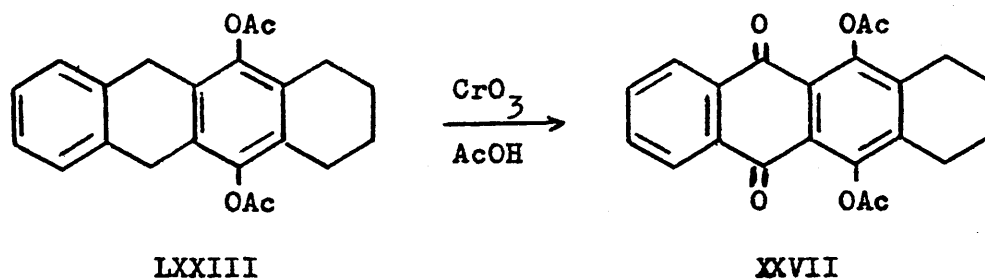
La otra fracción separada por cromatografía resultó ser - idéntica a la 6,11-diacetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-5,12-naftacenquinona XXVII.

La formación directa de las quinonas, obtenidas en todos los casos en nuestros ensayos fotoquímicos, sin llegar a aislar los fotóxidos intermedios, resulta algo anómala, ya que dichas quinonas suelen obtenerse después de un tratamiento ácido de - los fotóxidos (54) (47) (55). Según ésto, sin embargo, parece lógico postular la formación primaria de los fotóxidos LXXIX

y LXXX que en una segunda fase en presencia de la luz, pudieran sufrir la ruptura del puente peroxídico y la formación posterior de las quinonas.

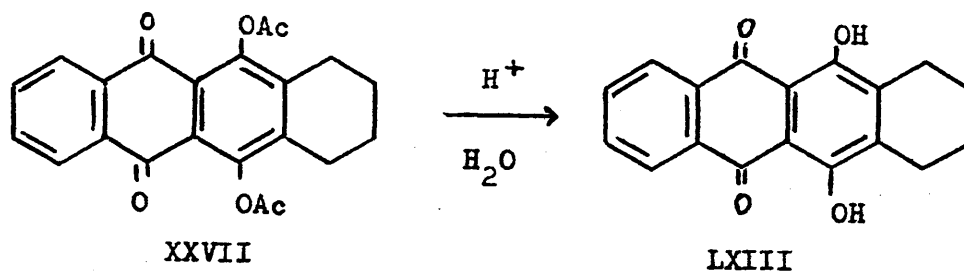
2. - Oxidación crómica del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno

En vista del escaso interés preparativo de la reacción de adición de oxígeno singulete estudiada, decidimos ensayar otro tipo de oxidantes sobre la estructura LXXIII. El empleo del anhídrido crómico en ácido acético dió lugar con buen rendimiento al compuesto buscado 6,11-diacetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-5,12-naftacenquinona (XXVII). Este compuesto había sido ya sintetizado en nuestro laboratorio (16) a través del esquema de síntesis expuesto anteriormente. Nuestro compuesto resultante de la oxidación crómica resultaba concordante, tanto por su IR como por su RMN, p.f. y  $R_f$ .

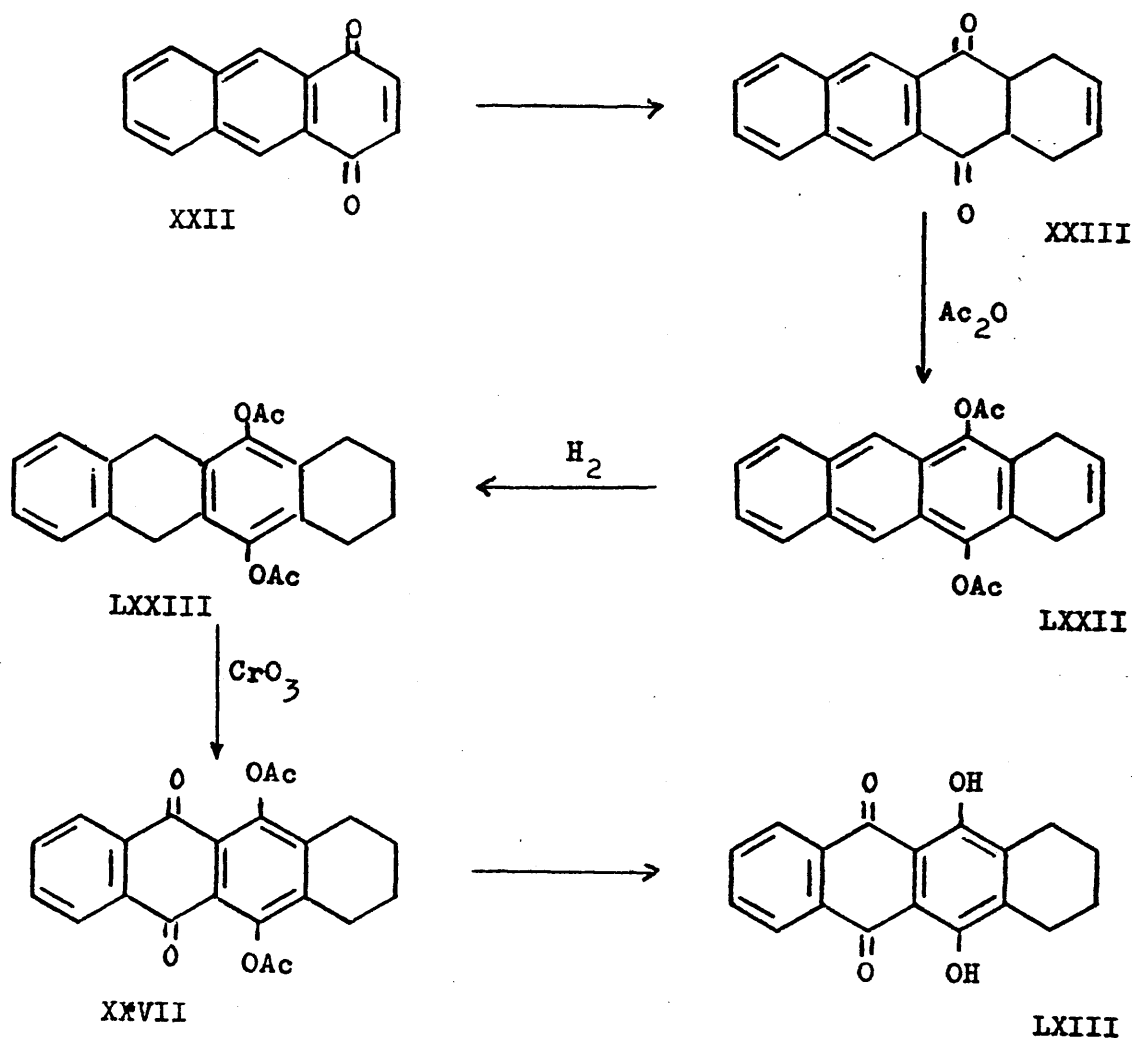




El diacetato XXVII se hidrolizó fácilmente dando la 7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenquinona LXIII. La estructura de esta última quedó confirmada por su IR, RMN y por comparación con una muestra original del producto :



El siguiente esquema resume el camino de síntesis seguido por nosotros :

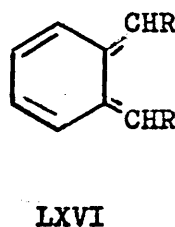
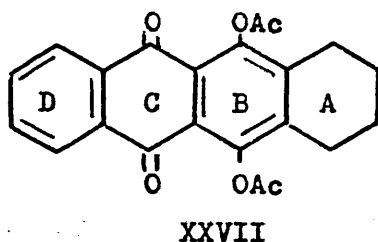


III. INTRODUCCION DE SUSTITUYENTES EN LA 7,8,9,10-  
TETRAHIDRO-6,11-DIHIDROXI-5,12-NAFTACENQUINONA

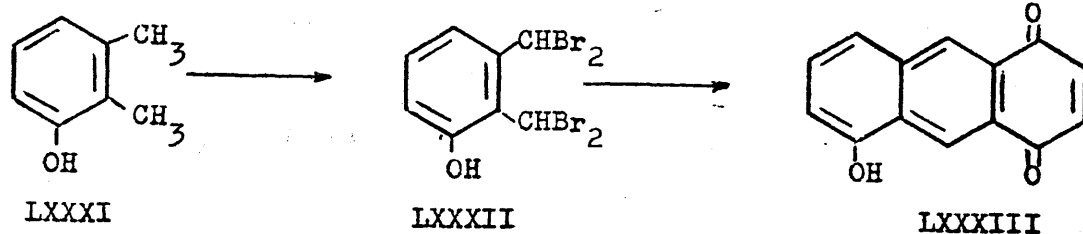
A. Introducción de sustituyentes hidroxílicos en el  
anillo aromático D

1. - Ensayos a partir de derivados de o-xilenos

Con objeto de introducir sustituyentes hidroxílicos en el anillo D aromático del diacetato de 7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenquinona XXVII nos propusimos un esquema de síntesis que aprovechaba la reactividad del  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-o-xileno LXV como productor en potencia de dienos tipo de o-quinodimetano :



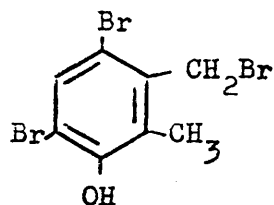
El  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-o-xileno LXV, en presencia de yoduro sódico y p-benzoquinona da lugar a 1,4-antraquinona, según el proceso ya expuesto anteriormente (p. 32). En vista del buen resultado del proceso se intentó la bromación del 2,3-dimetilfenol que mediante una reacción análoga con p-benzoquinona daría lugar a la 5-hidroxi-1,4-antraquinona LXXXIII :



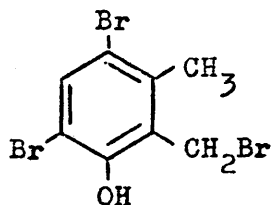
a) Ensayos de bromación del 2,3-dimetilfenol

Dada la presencia de un grupo fuertemente activante, como el hidroxilo, podían presentarse problemas en la reacción en el sentido de que en competencia con la bromación en las cadenas alifáticas surgiera bromación en el anillo aromático. Se intentó la bromación de LXXXI sin obtener resultados positivos operando i) en condiciones similares a las descritas para el o-xileno (56) y ii) en disolución de Cl<sub>4</sub>C.

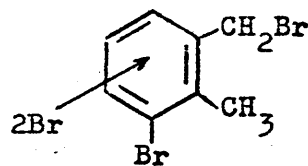
El ensayo de dibromación del 2,3-dimetilfenol transcurrió sin éxito, pero permitió comprobar que la competencia entre la bromación alifática y la aromática es tan grande que, incluso - antes de obtener el derivado dibromado en las cadenas alifáticas se produce la bromación en el anillo. Así la bromación del fenol LXXXI, disuelto en tetracloruro de carbono, condujo a dos productos cuyos datos espectroscópicos parecen concordar para - LXXXIVa ó b y LXXXV.



LXXXIVa



LXXXIVb



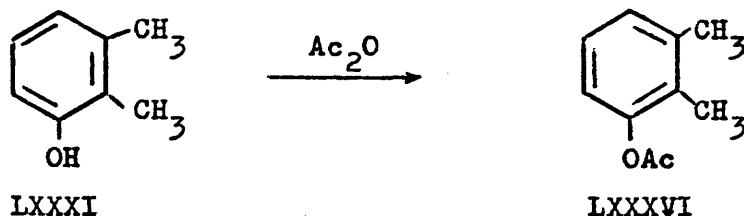
LXXXV

El espectro IR para LXXXIVa ó b, mostró banda de OH a  $3.440\text{ cm}^{-1}$ , banda algo ancha a  $850\text{ cm}^{-1}$  atribuible a un anillo aromático pentasustituido, así como dos bandas típicas de vibraciones de combinación a  $1.700$  y  $1.575\text{ cm}^{-1}$ . El espectro RMN mostró un singlete a  $7,60\text{ } \tau$  de un  $\text{CH}_3$  unido a un anillo aromático, a  $5,40\text{ } \tau$  un singlete asignable a dos protones metilénicos contiguos a fenilo y a un átomo de bromo, a  $4,42$  una señal ancha de OH, y a  $2,46\text{ } \tau$  un singlete que integra para 1H aromático. En cuanto a la disposición de los dos átomos de bromo en el anillo parece lógico que se encuentren en orto y para respecto del grupo OH.

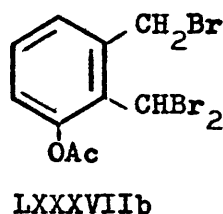
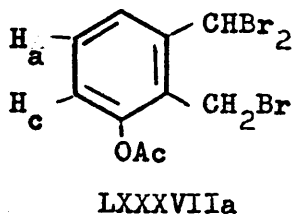
La estructura LXXXV se atribuye en base a su espectro de RMN que presenta a  $7,62\text{ } \tau$  un singlete que integra para 3H atribuible a  $\text{CH}_3$  con anillo aromático en ; a  $5,09\text{ } \tau$  singlete que integra para 2H de un grupo  $\text{CH}_2$  contiguo a un grupo fenilo y a un átomo de bromo ; a  $2,33\text{ } \tau$  singlete de 1H aromático no existiendo ninguna posible señal de OH.

b) Ensayos de bromación del 1-acetoxi-2,3-dimetilfenol

A la vista de las dificultades anteriores, se procedió a acetilar el hidroxilo fenólico esperando que la presencia del grupo acetoxilo disminuyera la facilidad de bromación en el anillo :



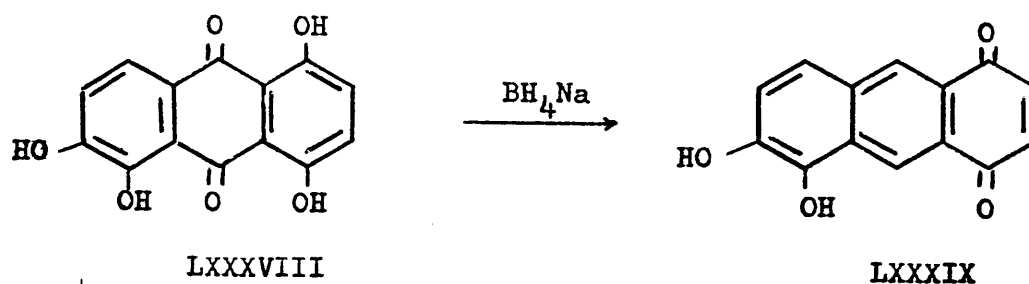
La bromación del acetato LXXXVI en disolución de tetracloruro de carbono y en presencia de luz, dió lugar al derivado tribromado LXXXVIIa ó b, según se comprueba por el espectro RMN del producto aislado, en el que a 5,48  $\tau$  aparece un singulete correspondiente a 2H de un  $\text{CH}_2$  tipo  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-Br}$ , a 3,02  $\tau$  un singulete de 1H de CH tipo  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-Br}_2$ . Los protones aromáticos dan lugar a un triplete a 2,59  $\tau$  ( $J_{\text{a}} = 8 \text{ Hz}$ ) que corresponde al  $\text{H}_a$  y a dos dobletes de dobletes centrados a 2,90 y 2,20 correspondientes a  $\text{H}_b$  y  $\text{H}_c$  ( $J_{\text{a}} = 8 \text{ Hz}$  y  $J_{\text{b}} = 2 \text{ Hz}$ ). La señal de acetoxilo aparece a 7,66  $\tau$  :



Los intentos de bromación más exhaustiva de LXXXVII no tuvieron éxito y suponemos que la estructura del compuesto es la LXXXVIIa, ya que el grupo acetoxilo puede provocar un impedimento a la entrada del segundo átomo de bromo en el metilo contiguo.

## 2. - Ensayos a partir de derivados de quinizarina

Envista de que los resultados anteriores no eran satisfactorios, se intentó la introducción de sustituyentes hidroxílicos partiendo de la quinalizarina (1,2,5,8-tetrahidroxi-9,10-antraquinona), LXXXVIII, utilizando el mismo procedimiento detallado anteriormente (p. 33) para la reducción de la quinizarina a la 1,4-antraquinona :



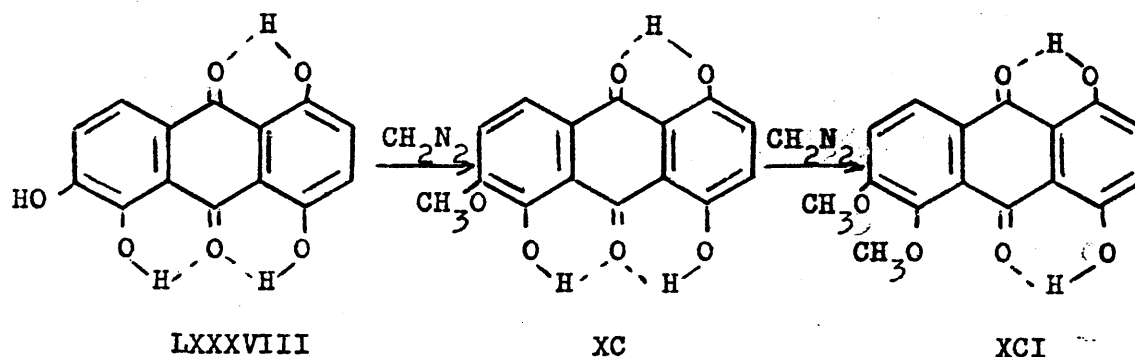
Sin embargo, ésta reacción ( LXXXVIII  $\rightarrow$  LXXXIX ) no tiene lugar, probablemente debido a la insolubilidad de la quinalizarina LXXXVIII. Por ello se pensó en el bloqueo de los OH en 1,2 de la quinalizarina, que aumentaría la solubilidad y eliminaría uno de los tres fuertes enlaces de hidrógeno que existen en esta molécula. Para ésto se ensayaron diferentes agentes de me-

tilación.

a) Estudios de metilación de quinalizarina

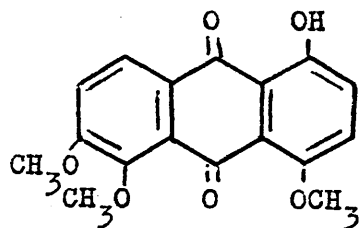
Reacción con diazometano

La reacción con diazometano es la que mayor rendimiento da en el éter dimetílico de la quinalizarina, si bien el proceso es muy lento :

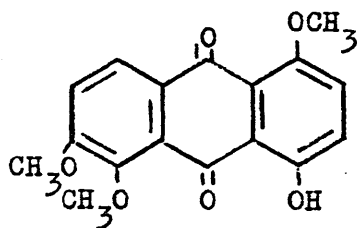


Por adición gradual de diazometano a una suspensión de LXXXVIII en metanol se observa, siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina, la aparición de un producto nuevo que se identifica como el éter monometílico XC. Si se continúa la adición del reactivo, se observa que antes de que desaparezca la quinalizarina totalmente, empieza a formarse un segundo producto, identificado como el éter dimetílico XCI. Este a su vez suele arrastrar impurezas del éter trimetílico XCIIa ó XCIIb, e incluso si se continua la adición de reactivo, se empiezan a formar otras impurezas, debidas a la cicloadición 1,3-dipolar del

diazometano a la quinalizarina, probablemente a través de la forma tautómera, en la que el anillo quinónico se encuentra en el extremo .

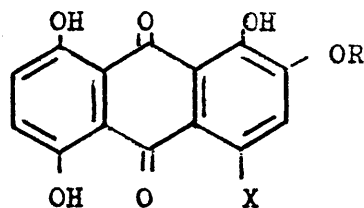


XCIa



XCIb

El compuesto XC 1,5,8-trihidroxi-2-metoxi-9,10-antraquinona, está descrito en una patente (57), y se utiliza en la preparación de colorantes tipo XCIII.



XCIII

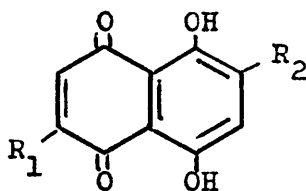
El éter dimetílico XCI, aparece también descrito en la bibliografía sintetizado por condensación del derivado correspondiente del ácido ftálico con hidroquinona (58).

Los espectros RMN de éstos compuestos muestran curiosamente la distinta quelación de los hidroxilos. Así para el éter monometílico XC aparecen tres señales de OH quelados a -2,21, -2,59 y -3,19  $\tau$ . Para el éter dimetílico XCI, aparecen dos OH quelados a -2,98 y -3,14  $\tau$ . Teniendo en cuenta que en el caso de la qui-



nizarina aparece una única señal de OH a  $-2,88 \tau$ , parece que para XC los valores inferiores ( $-2,21$  y  $-2,59 \tau$ ) deben indicar una menor quelación debida probablemente al C=O contiguo a dos grupos OH. Para XCI, desaparece esta doble quelación de un C=O y se aumenta el desplazamiento químico de los hidroxilos fenólicos en relación con el valor observado en la quinizarina, indicando, probablemente las influencias del nuevo metoxilo creado.

Existen estudios de efectos de sustituyentes en posición 6, sobre los hidroxilos fenólicos de sistemas naftazarínicos (59). Los datos que aquí aparecen no son estrictamente aplicables a - nuestro caso, si bien se habla en éste trabajo de que en compuestos como XCIV,  $R_2 = OCH_3$ , éste sustituyente ejerce más influencia sobre el hidroxilo fenólico más alejado de él (OH en  $C_8$ ).

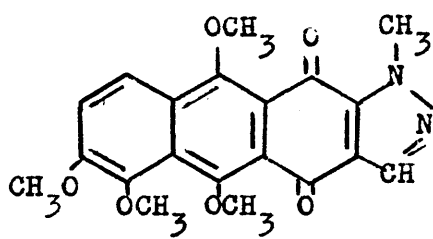


XCIV

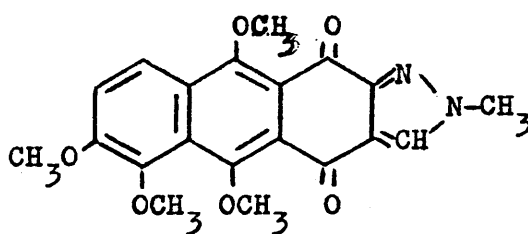
También en la tesis doctoral de J.C. Vega (60), se observan compuestos similares (tri- y tetracíclicos) en los que se aprecian las variaciones de quelación de los hidroxilos fenólicos según los sustituyentes pero sin que puedan extraerse datos para deducir asignaciones posteriores, que fueran válidas en - nuestro caso. Sin embargo, dados nuestros datos, parece lógico asignar el valor  $-2,21 \tau$  al hidroxilo en  $C_1$  de XC, pensando que

es el menos quelado, y el que sufre reacción de metilación se -  
guidamente al primer hidroxilo. Es posible además que el valor  
-2,59  $\tau$  corresponda al hidroxilo en C<sub>8</sub> y el -3,19  $\tau$  al hidroxilo  
en C<sub>5</sub>.

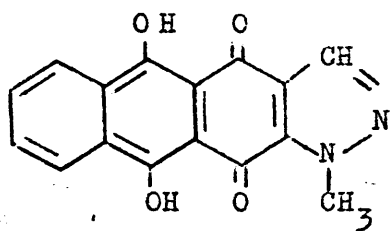
Se intentó además aislar el producto de cicloadición de  
diazometano pero sólo se logró obtener un aceite de color ro-  
jo cuyo análisis cualitativo mostraba la presencia de nitróge-  
no. El espectro de RMN presentaba gran complejidad, debida en  
parte, a que la adición puede dar lugar a dos isómeros XCV y  
XCVI, tras una posterior aromatización de la molécula y meti-  
lación del NH. La aparición de una señal ancha y múltiple de  
los metoxilos hace pensar, en una posible tetrametoxilación.  
La presencia de dos diferentes tipos de N-CH<sub>3</sub> se confirma en  
la aparición de dos singuletes a 7,1 y 7,2  $\tau$ . Como anteceden-  
tes, Brockman (61) ha descrito la cicloadición de diazometano  
a la quinizarina, que da lugar a un 2% de producto al que atri-  
buye la estructura XCVII.



XCV

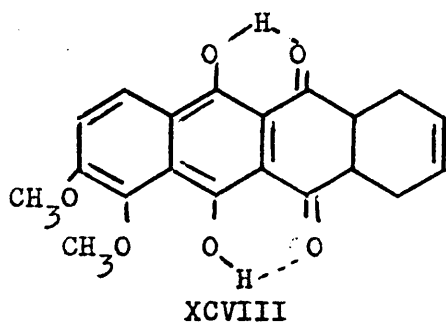


XCVI

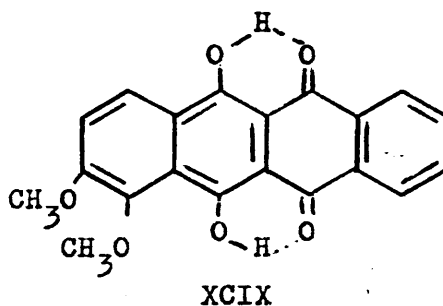


XCVII

Si bien para nosotros no tenía interés la cicloadición 1,3-dipolar, el hecho de que pudiera haber reacción indicaba que quizá el éter dimetílico XCI pudiera dar también la reacción Diels-Alder con butadieno a través de la forma tautómera de 1,4-naftoquinona, en condiciones menos energéticas que la quinalizarina (60).



XCVIII



XCIX

Los ensayos efectuados indicaron que efectivamente parecía que había adición de butadieno al éter dimetílico XCI operando a 200°C, así, el espectro RMN del producto bruto mostraba una señal de protones olefínicos a 4,5  $\tau$  y conservaba señales de grupos  $\text{CH}_2$  (a 7,8 8,0  $\tau$ ), lo que indica que el producto no había sufrido una total aromatización, obteniéndose, por tanto, una mezcla de XCVIII y XCIX. Sin embargo las condiciones de reac

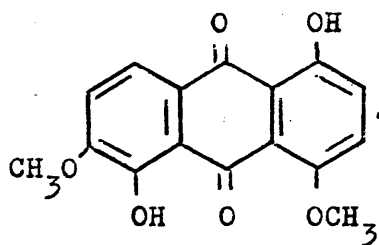
ción eran demasiado enérgicas, por lo que no se estudió más profundamente.

#### Reacción con yoduro de metilo

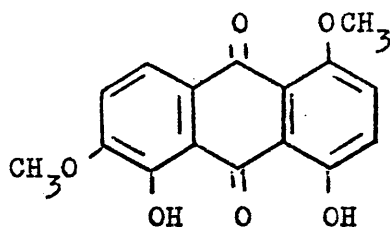
Para llevar a cabo esta reacción se utilizó en primer lugar un medio alcalino, actuando en presencia de un gran exceso de yoduro de metilo. Sin embargo la reacción no pudo completarse y quedó gran parte de quinalizarina sin reaccionar. Logró identificarse la formación del éter monometílico XC, así como una pequeña impureza que daba en cromatografía una mancha a  $R_f$  ligeramente superior al éter monometílico y que identificaremos posteriormente. Sin embargo el procedimiento no resultaba conveniente para producir ninguno de los éteres metílicos que pudiéramos luego utilizar.

Revisando metilaciones de antraquinonas hidroxiladas se encontró la utilización del yoduro de metilo-óxido de plata en compuestos donde estaban presentes hidroxilos quelados (62); por ésto consideramos interesante utilizar éste procedimiento. La reacción, en nuestro caso, dió lugar a gran cantidad de productos. Se identificó entre otros la presencia del éter dimetílico XCI así como la impureza que surgía ya en la reacción anterior con yoduro de metilo en medio alcalino. La impureza se identificó por los datos de IR, RMN, y microanálisis, como el éter

dimetílico Ca & Cb :



Ca

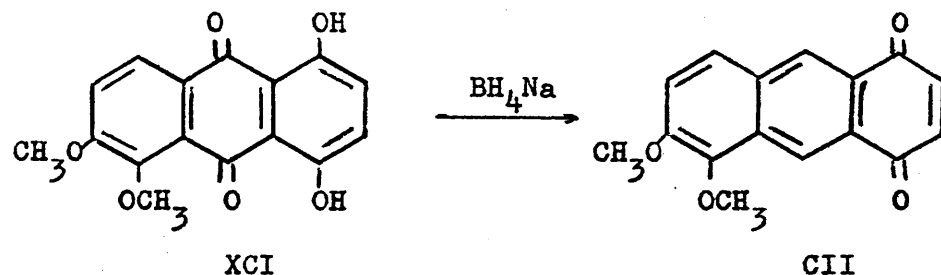
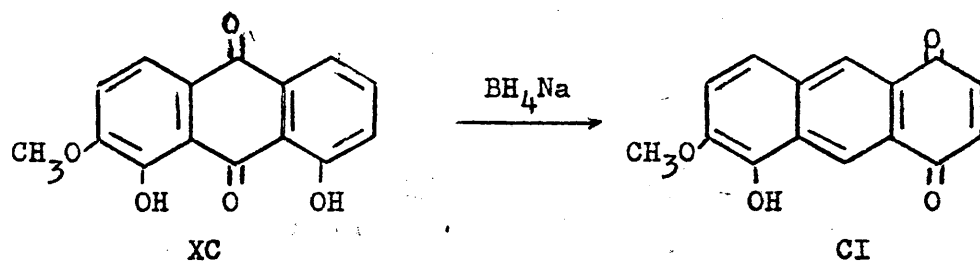


Cb

En efecto, el espectro RMN de éste compuesto mostraba dos grupos hidroxilo quelados a  $-2,93$  y  $-3,07 \tau$  y la zona aromática presentaba variaciones sensibles en relación con el éter dimetílico XCI, debidas entre otras razones a que los protones 6 y 7 estan en orto a grupos diferentes, si bien ambos son de naturaleza parecida, y que originan una no coincidencia de su desplazamiento químico con la siguiente complicación de señales. El nuevo producto que surgió en esta reacción no logró identificarse por su escasez.

b) Síntesis de 5-hidroxi-6-metoxi-1,4-antraquinona y de 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona

Tanto el éter monometílico XC como el éter dimetílico XCI sufren la reducción, con borohidruro sódico en metanol, a las 1,4-antraquinonas correspondientes CI y CII :

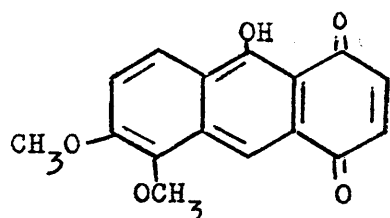


El espectro IR de la antraquinona CI muestra bandas de OH a  $3.340\text{ cm}^{-1}$  y de C=O quinónico a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ . El espectro RMN muestra la aparición de protones quinónicos a  $2,85\tau$  así como dos singletes diferenciados a  $1,50$  y  $1,22\tau$  para los dos hidrógenos en "peri" próximos a los grupos C=O. Los otros dos hidrógenos aromáticos forman un sistema AB. El hidroxilo aparece a  $0,00\tau$ , lo que indica quelación con el O del metoxilo en C<sub>6</sub>.

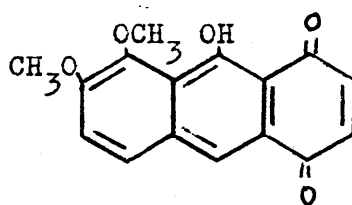
Para la antraquinona CII su espectro IR muestra el C=O quinónico a  $1.670\text{ cm}^{-1}$  y en RMN presenta 2H quinónicos a  $2,95\tau$  2H aromáticos que forman un sistema AB, señal de dos grupos metoxilos no diferenciados a  $5,93\tau$  así como dos singletes de dos hidrógenos en "peri" próximos a los C=O a  $1,48$  y  $1,11\tau$ .

En los primeros ensayos de reducción del éter dimetílico XCI se observó la formación de otro producto al que se le atribuye

buyó la estructura de 9-hidroxi-5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona  
CIII 6 9-hidroxi-7,8-dimetoxi-1,4-antraquinona CIV :



CIII

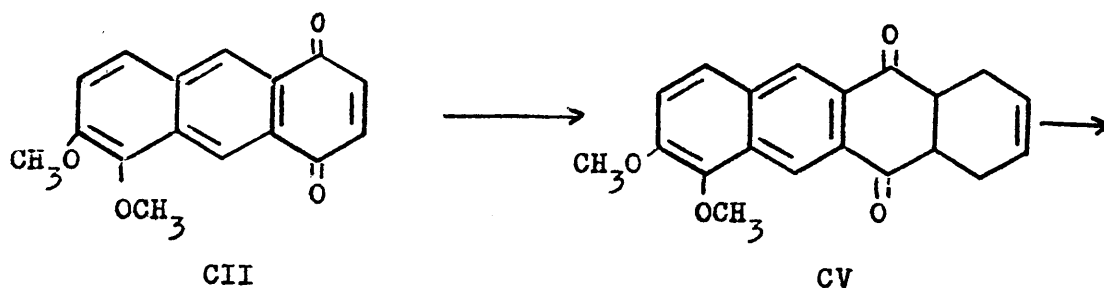


CIV

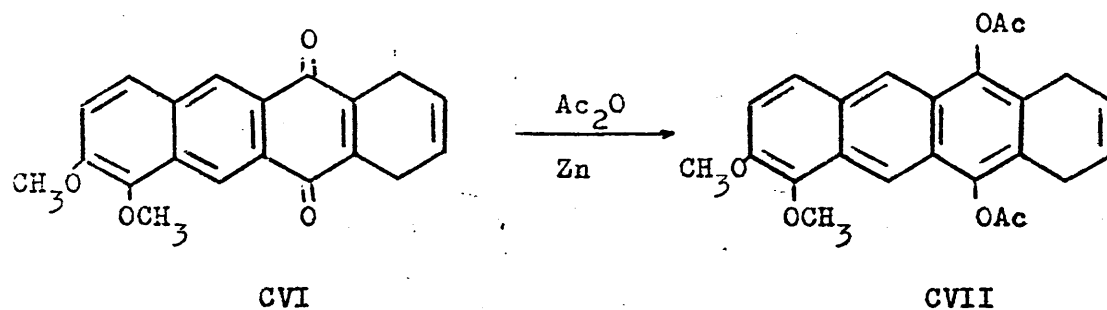
En efecto, el espectro RMN de éste compuesto muestra la presencia de un hidroxilo fuertemente quelado a  $-4,00 \tau$  lo que parece además confirmarse por la presencia de dos tipos de  $C=O$  en el espectro de IR uno a  $1.670 \text{ cm}^{-1}$  y el otro, más bajo, a  $1.625 \text{ cm}^{-1}$  que corresponde para un  $C=O$  quelado. Además en el espectro RMN sólo aparece un hidrógeno aromático bajo a  $1,52 \tau$  correspondiente a 1H en "peri" próximo al  $C=O$ . La formación de esta hidroxiantraquinona puede ser factible a través de los intermedios diquinólicos postulados para esta reacción de reducción con borohidruro sódico. En posteriores ensayos la formación de esta quinona se evitó por empleo de mayor cantidad de reactivos y un mayor tiempo de reacción, si bien se observa que en la solución acuosa que resulta de verter la mezcla de reacción en hielo hay trazas de éste producto.

c) Reacción Diels-Alder entre 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona  
y butadieno

La 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona CII reacciona con butadieno en idénticas condiciones a las utilizadas para la 1,4-antraquinona. La reacción se lleva a cabo en benceno anhidro a 130°C en tubo cerrado. El producto inicial de reacción debe ser el aducto CV pues el IR del producto bruto de reacción muestra banda de C=O a  $1.685-90\text{ cm}^{-1}$ , análoga a la que aparece en aductos semejantes. Sin embargo, por cromatografía en capa fina se observa más de un producto, posiblemente por transformación en éstas condiciones. Este hecho se comprobó al llevar a cabo una cromatografía en capa preparativa en la que se obtiene un sólido cuyos datos corresponden a la quinona CVI. Por otro lado no se logró acetilar directamente la muestra bruta de reacción y para obtener el diacetato CVII se necesitó llevar a cabo una reducción acetilante a través de CVI.





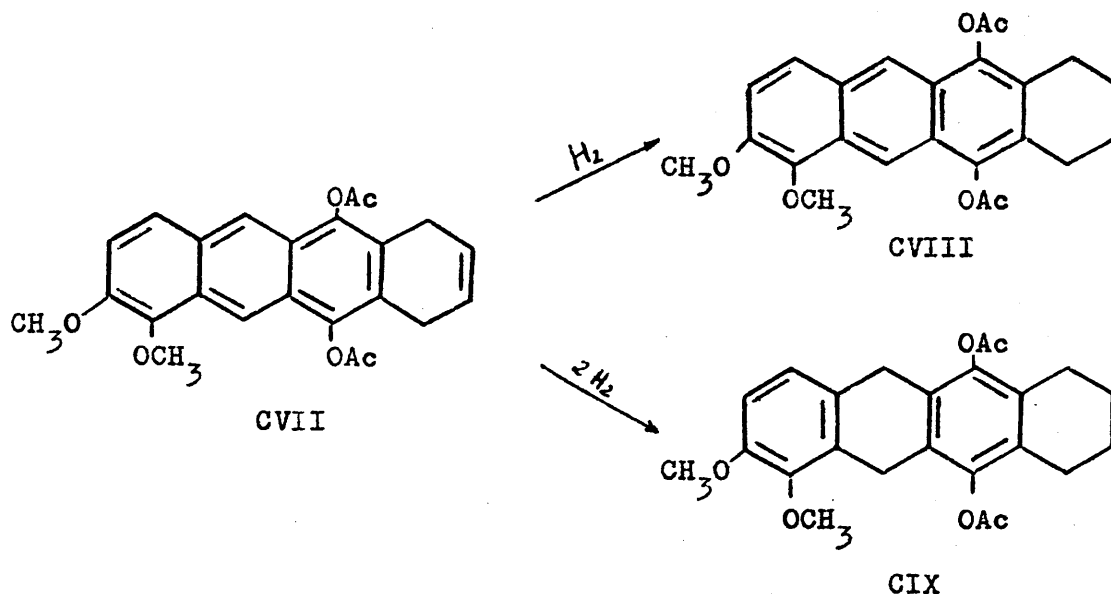


Según estos hechos, es probable que durante su formación el aducto CV se oxide en parte a la quinona CVI, de acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente por nosotros en el aducto 1,4-antraquinona-butadieno, en cuya formación aparecían impurezas de la quinona respectiva ; los posteriores tratamientos térmicos y, sobre todo, la cromatografía sobre gel de sílice deben favorecer la total transformación en CVI. Probablemente durante la calefacción con anhídrido acético se favorece la oxidación parcial a quinona y por ello se necesitan condiciones de acetilación reductora para llegar al diacetato CVII. El compuesto CVII presenta en IR banda de C=O éster fenólico a  $1.750\text{ cm}^{-1}$  y por su parte tanto el espectro RMN como el análisis concuerdan con la estructura indicada.

La estructura CVI queda también clara a través de sus - datos de IR (C=O a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ ), y su RMN que presenta un singulete para dos grupos  $\text{CH}_2$  a  $6,71\tau$ , dos protones olefinicos a  $4,11\tau$  así como las demás señales esperadas. También el análisis y el espectro UV concuerda para la estructura indicada.

d) Hidrogenación catalítica del 5,12-diacetoxi-1,4-dihidro-  
7,8-dimetoxinaftaceno

La hidrogenación del diacetato CVII en suspensión en ácido acético, a presión normal y utilizando como catalizador Pd/C, da lugar al compuesto de reducción del doble enlace CVIII:



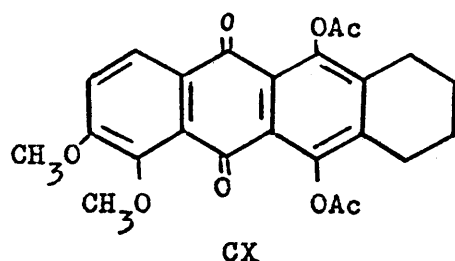
Sin embargo, se observó que también en este caso, existe la posibilidad de la formación del hexahidro derivado CIX, análogamente a lo sucedido con el diacetato LXXII. De todas formas, en este caso es posible llegar a obtener CVIII antes de que se inicie la formación de CIX. Para ello se requiere un cierto control de la reacción que debe detenerse cuando se ha absorbido un mol de hidrógeno. La formación del hexahidro derivado pudo comprobarse al obtener su espectro RMN y observar la señal a 6,23  $\tau$  correspondiente a los dos CH<sub>2</sub> en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub> que es análo-

ga a la de éstos grupos en el diacetato LXXIII.

El diacetato CVIII presenta en el IR un C=O de éster fenólico a  $1.758\text{ cm}^{-1}$  y su espectro RMN es análogo al del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaceno XXV. Los dos hidrógenos aromáticos en C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub> dan lugar a un sistema AB análogo al de la quinona de partida. Para el hexahidroderivado CIX éstos dos hidrógenos sufren desplazamiento a campo alto al encontrarse en un sistema bencénico.

e) Ensayos de oxidación crómica

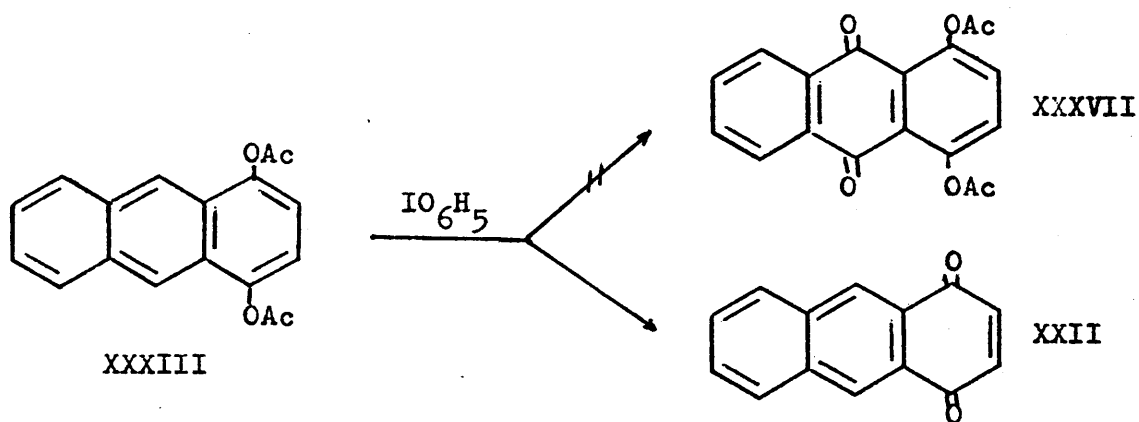
Se ensayó esta oxidación sobre los diacetatos CVIII y CIX siendo en ambos casos los resultados análogos y no satisfactorios, ya que se llega a la obtención del producto CX pero muy impuro.



Este ensayo fue repetido varias veces sin lograr condiciones óptimas. Se varió la relación anhídrido crómico/producto de partida y se hizo también un ensayo en el que se elevó la temperatura a  $650^{\circ}\text{C}$  mientras se añadía el anhídrido crómico, pero en estas condiciones la molécula parece romperse.

Como hemos indicado, el producto buscado CX parece hallarse en la mezcla de reacción, ya que después de una purificación inicial se pudo obtener un espectro IR en el que aparecían tres tipos de C=O a 1.769, 1720 y 1.660  $\text{cm}^{-1}$ , valores que concuerdan con los de 1.770 y 1.665  $\text{cm}^{-1}$  observados en el compuesto XXVII sin sustituyentes. Además en el espectro RMN obtenido con escasa cantidad de producto puede observarse la similitud de sus valores con los del diacetato análogo XXVII.

En vista de los resultados poco satisfactorios obtenidos por oxidación crómica, se intentó el empleo de otro posible -- oxidante. Basándonos en los resultados obtenidos por A. Fatiadi (63a) (63b), en la oxidación de hidrocarburos aromáticos a quinonas con ácido peryódico, ensayamos este oxidante. Se empleó como modelo el 1,4-diacetoxiantraceno, por su mayor facilidad de obtención, sin embargo, en este caso no se detecta el esperado diacetato de quinizarina sino que se forma nuevamente 1,4-antraquinona :



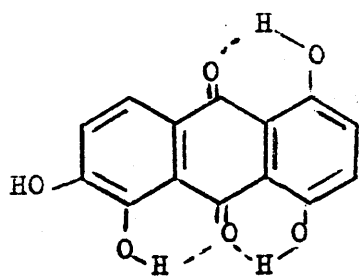
Este resultado concuerda con el obtenido en nuestro laboratorio (64) sobre el 1,4-diacetoxinaftaleno y 1,4-dimetoxinaftaleno que tratados con este oxidante dan lugar asimismo a 1,4-naftoquinona.

Sé ensayó también la oxidación del 1,4-diacetoxiantraceno con perhidrol en ácido acético, basándonos en los resultados obtenidos en la oxidación de naftalenos sustituidos y antraceno (65a yb). Sin embargo, el producto mayoritario formado en este caso, es la 1,4-antraquinona, si bien aparecen trazas de productos quinizarínicos.

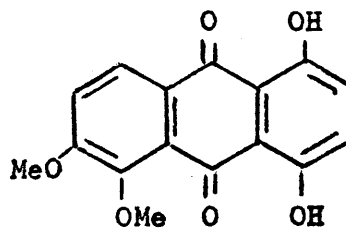
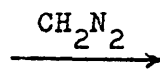
En último lugar se empleó el tetraacetato de plomo (66a y b) (41) pero da lugar a una gran cantidad de productos, entre los que se identificaron 1,4-antraquinona, diacetato de quinizarina y quinizarina libre.

A la vista de estos resultados, y dada la dificultad de obtención de CVIII, no se efectuaron más ensayos para mejorar el rendimiento en la obtención de CX.

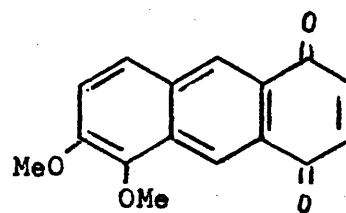
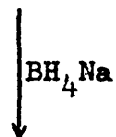
En resumen, el esquema de las reacciones conseguidas para la introducción de grupos hidroxílicos potenciales en el anillo aromático D es el siguiente :



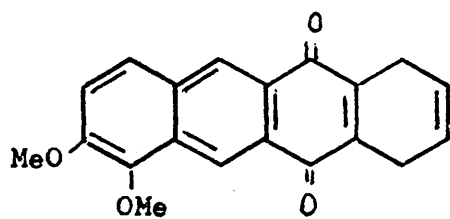
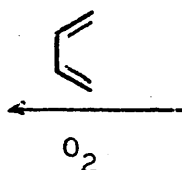
LXXXVIII



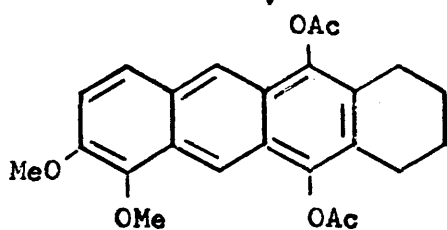
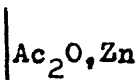
XCI



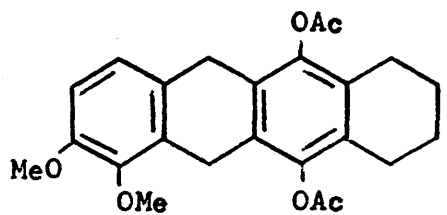
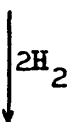
CII



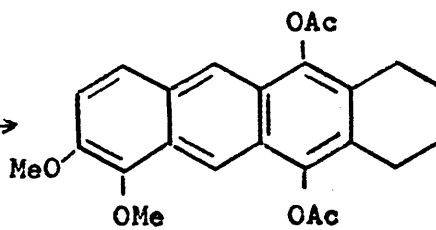
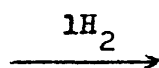
CVI



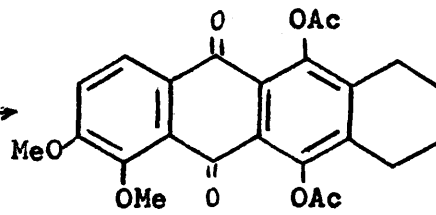
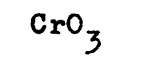
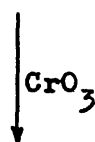
CVII



CIX



CVIII



CX

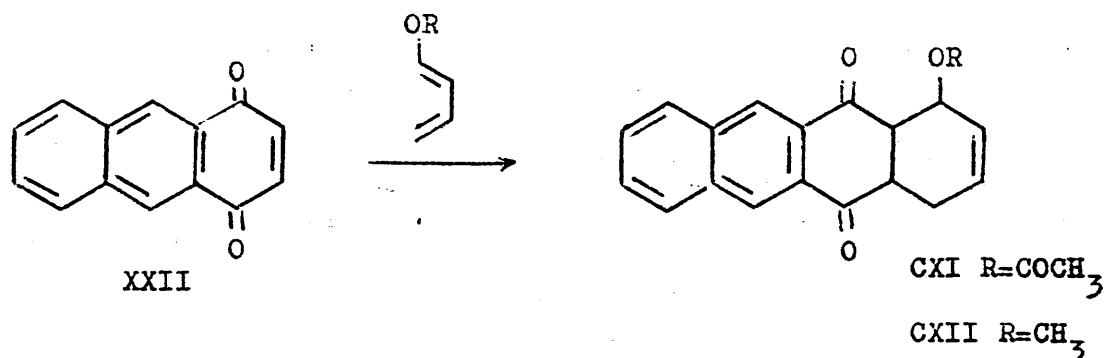
B. Introducción de sustituyentes hidroxílicos en el anillo alicíclico A

Como estudio final de la aplicación de nuestro esquema de síntesis de compuestos tetracíclicos, se ensayó la introducción de sustituyentes hidroxílicos en el anillo alicíclico A, mediante el empleo de dienos 1-sustituidos, lo que supondría poder llegar a compuestos estrechamente relacionados con la daunomicina V.

En principio, se realizó el estudio sobre la 1,4-antraquinona lo que permitiría observar las dificultades que presentaba el método para su posterior aplicación a otros derivados sustituidos de 1,4-antraquinona. Como dieno se eligió el 1-acetoxi-1,3-butadieno, si bien las dificultades que origina hizo que también se ensayara el procedimiento con 1-metoxi-1,3-butadieno.

1. - Adición de la 1,4-antraquinona al 1-acetoxi y 1-metoxi-1,3-butadieno

Tanto el trans-1-acetoxibutadieno como el trans-1-metoxibutadieno reaccionan con 1,4-antraquinona para dar lugar a los aductos CXI y CXII respectivamente :



En el caso del 1-acetoxibutadieno, procedente de la acetilación del crotonaldehído (67), se utiliza siempre en exceso, ya que el producto es una mezcla de isómeros cis y trans y la forma cis prácticamente no reacciona debido a su gran impedimento estérico :

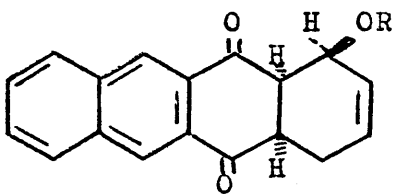


La reacción es lleva a cabo en benceno a ebullición y se comprueba que el aducto inicial elimina en parte ácido acético con aromatización y formación de 5,12-naftacenquinona. En la bibliografía existían antecedentes en casos referibles ; así, W. Flaig (68) detecta antraquinona en la reacción de este dieno con naftoquinona y también puede resaltarse que en la síntesis diénica con quinizarinquinona y 1-acetoxibutadieno se observa la facilidad de pérdida de éste sustituyente (69) .

Utilizando el trans-1-metoxibutadieno, la eliminación en éste primer paso parece estar menos favorecida. De todos modos se optó por obtener el aducto operando sin disolvente, a tem-

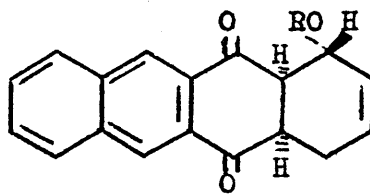


peratura ambiente, con lo que el rendimiento era prácticamente cuantitativo y se obtenía el aducto con gran pureza. De acuerdo con las reglas de Alder, el aducto debe tener los 3H de C<sub>1</sub>, C<sub>4a</sub> y C<sub>12a</sub> en cis CXIIa.



CXIa R=OCOCH<sub>3</sub>

CXIIa R=OCH<sub>3</sub>



CXIb R=OCOCH<sub>3</sub>

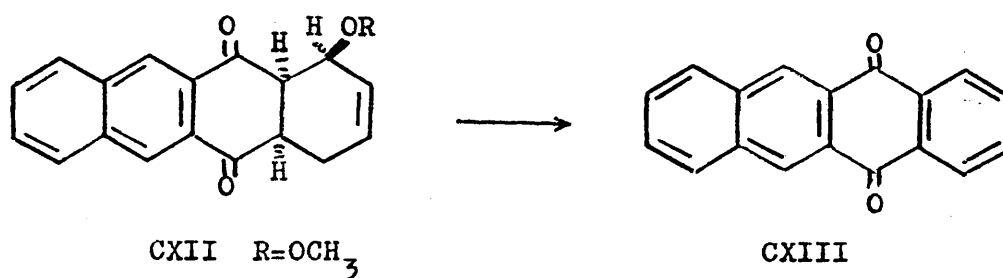
CXIIb R=OCH<sub>3</sub>

A partir del espectro RMN de 100 MHz del aducto se obtienen datos que apoyan la estructura CXIIa. En efecto, entre otros hechos, al irradiar la señal del doble enlace, el protón C<sub>1</sub> - (CHOMe) aparece como un doblete deformado (pues tendría a su vez un acoplamiento homoalílico). Aunque no pueden darse valores muy precisos, la constante de este doblete es del orden de 2Hz y a partir de la curva de Karplus se deduce que el ángulo diedro HC<sub>1</sub>-C<sub>12a</sub>H tiene que ser menor de 60°, lo cual está más de acuerdo con el modelo molecular de la estructura CXIIa propuesta que con el de CXIIb. Otro dato a favor de la estructura propuesta es el valor anormalmente alto a que aparecen los protones de los grupos OCH<sub>3</sub> y OCOCH<sub>3</sub> en los aductos CXIa y CXIIa (7,09 τ para el OCH<sub>3</sub> y 8,84 τ para el OCOCH<sub>3</sub>). Si se construye el modelo de esta molécula se observa que el anillo extremo alicíclico está do

blado, quedando el OR situado por encima de los anillos aromáticos lo que quizá explique que dicha señal aparezca a valores anómalos de  $\tau$ .

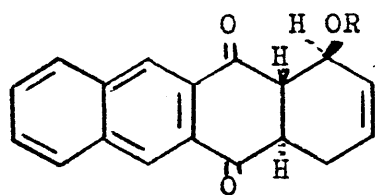
La presencia en el aducto CXII del grupo metoxilo en trans respecto a los hidrógenos axiales justifica la facilidad de eliminación de metanol en esta estructura, con formación de naftacenquinona, que se ha comprobado en los siguientes ensayos:

- i) tratamiento del aducto a reflujo en ácido acético
- ii) tratamiento del aducto con gotas de bromhídrico en ácido acético
- iii) tratamiento del aducto con hidróxido sódico diluido (0,1N)

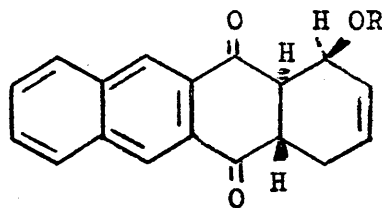


En el ensayo iii) podía pensarse en una transformación del aducto CXIIa en su isómero CXIV en el que los anillos A y B están unidos en trans, el cual podría resultar conveniente para las posteriores reacciones. Con objeto de lograr ésta isomerización se trató también el aducto con Pd/C en acetato de etilo, y con anhídrido acético y piridina, pero en ninguno de ambos casos se observó isomerización y en el segundo se produjo ya una cier-

ta eliminación con aromatización a naftacenquinona.



CXIVa

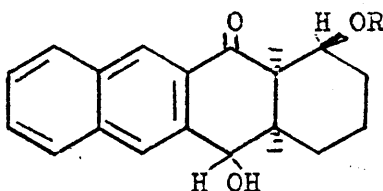


CXIVb

Finalmente se intentó obtener el aducto CXIVb por reacción entre 1,4-antraquinona y cis-1-metoxibutadieno. Se trataba con ello de confirmar las estructuras de ambos posibles aductos - CXIIa y b. Por otra parte se podía suponer que en CXIIb estaría menos favorecida la eliminación de metanol lo que permitiría conservar el sustituyente  $\text{OCH}_3$ . Sin embargo, no se obtuvo reacción ni en frío ni a reflujo en benceno, confirmándose una vez más la menor reactividad de los dienos cis-1-sustituídos frente a sus isómeros no impedidos.

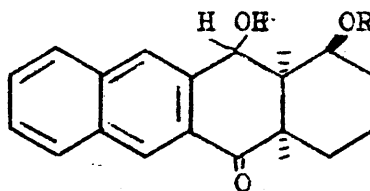
## 2. - Hidrogenación de los aductos CXI y CXII

La hidrogenación a presión normal de los aductos CXI y CXII usando como catalizador Pd/C conduce a la obtención de CXV y CXVI, en los que ha habido reducción de un grupo  $\text{C}=\text{O}$  junto con la del doble enlace :



CXVa R=COCH<sub>3</sub>

CXVIa R=CH<sub>3</sub>



CXVb R=COCH<sub>3</sub>

CXVIb R=CH<sub>3</sub>

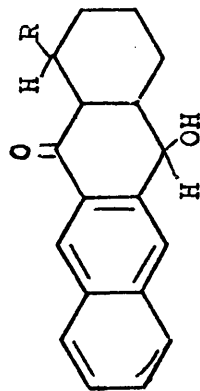
Este resultado es análogo al obtenido anteriormente en el aducto butadieno-1,4-antraquinona. En los aductos CXI y - CXII la presencia del sustituyente en C<sub>1</sub> hace posible la formación de dos isómeros, CXV y CXVI a y/o b. Sin embargo, los datos aportados por sus espectros no nos permiten decidir sobre este hecho.

Los compuestos aislados muestran en el IR banda de hidroxilo a 3.480 cm<sup>-1</sup> para CXV y a 3.570 cm<sup>-1</sup> para CXVI y de C=O a 1.700 y 1.676 cm<sup>-1</sup> respectivamente. La banda de C=O es en ambos casos ancha, lo que pudiera ser debido a la presencia de - ambos isómeros.

Los espectros RMN son completamente referibles al del - producto LXXI sin sustituyente.

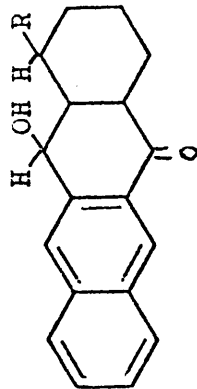
TABLA II

Espectros RMN de LXXI, CXV y CXVI



A

y



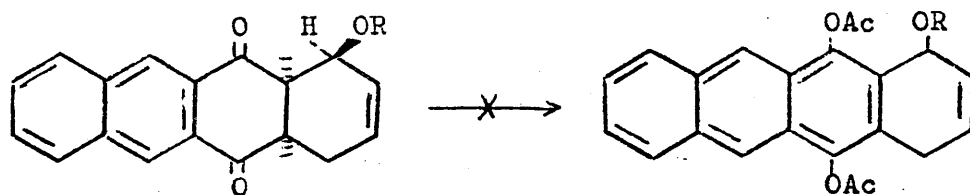
B

	$H_{11} (\delta H_6)$	$H_6 (\delta H_{11})$	$H_7, H_8, H_9, H_{10}^a$	$OH^b$	$\overline{CHOH}$	$\overline{CHR}$
LXXI, R=H	1,33	1,80 a 2,52			4,66	
CXV, R=OCOCH <sub>3</sub>	1,34	1,78 a 2,55		5,90	4,4 a 4,9	
CXVI, R=OCH <sub>3</sub>	1,46	1,92	2,05 y 2,3	7,39	4,62	6,20

<sup>a</sup> Sist. AA'BB'

<sup>b</sup> desaparecen en presencia de D<sub>2</sub>O

En los aductos CXI y CXII se intentó también la acetilación para luego ensayar la hidrogenación de los diacetatos formados, CXVIII CXIX :



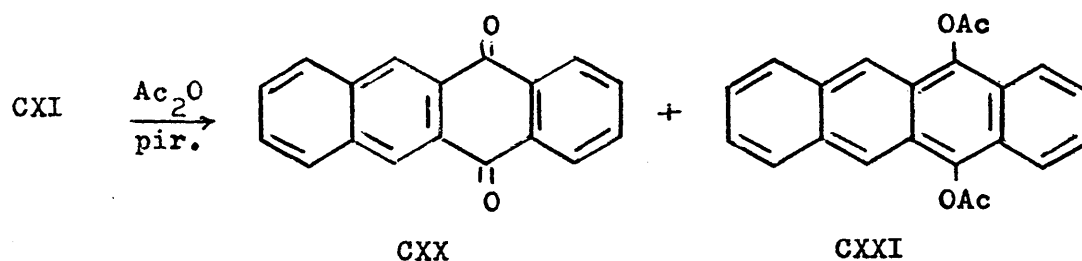
CXI R=COCH<sub>3</sub>

CXVIII R=COCH<sub>3</sub>

CXII R=CH<sub>3</sub>

CXIX R=CH<sub>3</sub>

Sin embargo, la acetilación de estos compuestos presenta dificultades. El aducto CXI no se acetila empleando anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente y se calienta a reflujo se llega a una mezcla de 5,12-naftacenquinona y diacetato de 5,12-naftacenhidroquinona. También se obtienen estos dos productos por acetilación en presencia de catalizador ácido.

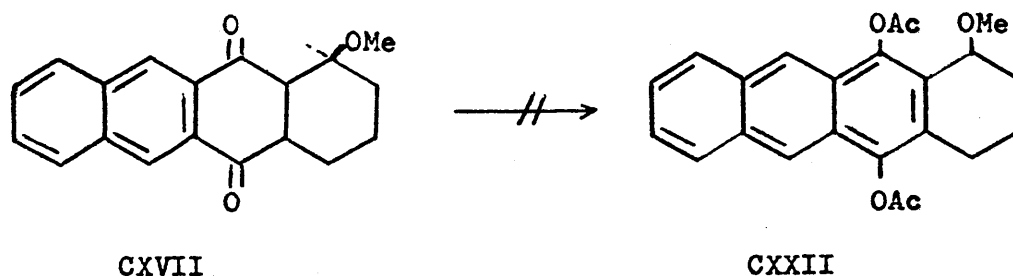


La formación de pequeñas cantidades de naftacenquinona, incluso en el ensayo de acetilación a temperatura ambiente, indica la gran facilidad con que se verifica la pérdida del sustituyente.

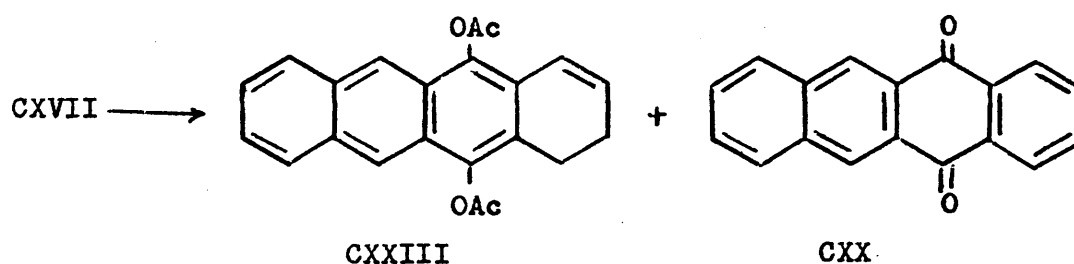
Resultados prácticamente análogos se obtuvieron con el aducto CXII. En ambos casos se observa una gran tendencia a la eliminación del sustituyente y la formación de naftacenquinona como proceso muy favorecido, lo cual está de acuerdo con la es-

estructura supuesta de los aductos (CXIa, CXIIa) con el sustituyente metoxilo o acetoxilo en trans con respecto al hidrógeno axial en el C contiguo.

Se intentó también la acetilación del aducto hidrogenado CXVII, ya que al ser ahora el anillo extremo totalmente alifático se podía pensar que estuviera menos favorecida la pérdida de metoxilo y la aromatización a naftacenquinona, siendo de esperar la formación del diacetato CXXII :

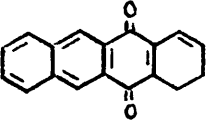
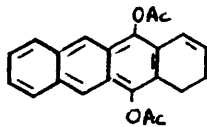


Sin embargo cuando CXVII se somete a tratamiento con anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente se recupera el producto de partida sin alterar. Si se opera a reflujo la reacción conduce a un compuesto que en RMN no presenta señal de metoxilo y por el contrario muestra protones olefínicos .





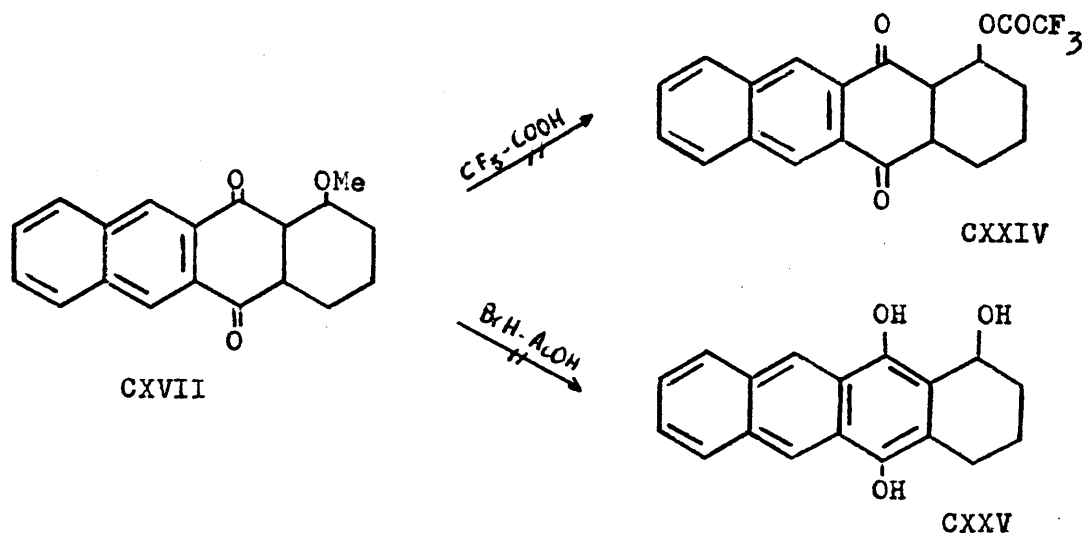
Al producto se le atribuyó la estructura CXXIII, basándose en el microanálisis, IR y en el espectro RMN en el que, los -- dos hidrógenos en C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub> presentan señales semejantes a los -- dos hidrógenos olefínicos de la 1,2-dihidro-5,12-naftacenquina LXXIX obtenida anteriormente, si bien los grupos C=O quinóni cos producen un despantallamiento mayor que los grupos acetoxi lo sobre dichos protones olefínicos

Protones olefínicos en RMN de CXXIII y LXXIX, $\tau$ (ppm)				
	H <sub>1</sub> (d)	H <sub>2</sub> (d.d.)	J <sub>1-2</sub>	J <sub>2-3</sub>
	3,04	3,46	9,3	4,2
	H <sub>1</sub> (d)	H <sub>2</sub> (d.d.)	J <sub>1-2</sub>	J <sub>2-3</sub>
	3,31	3,71	9,3	4,2

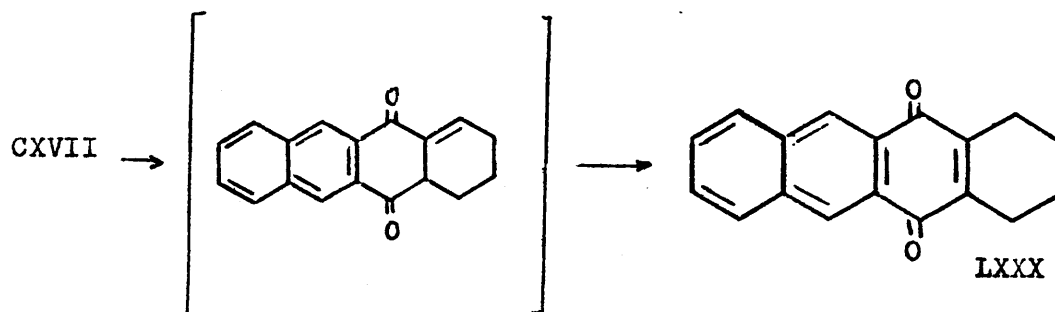
Estos últimos resultados ponen en evidencia la dificultad de aplicar el método propuesto a la introducción de sustituyentes hidroxílicos en el anillo alicíclico, ya que en las diversas reacciones ensayadas, tanto con el aducto de 1,4-antraquinona--trans-1-metoxibutadieno como en su derivado hidrogenado se elimina fácilmente el sustituyente.

Por último se realizaron otros ensayos sobre el aducto hidrogenado CXVII con ácido trifluoracético y con ácido bromhídrico en acético. En el primer caso se trataba de lograr una susti

tución del metoxilo por trifluoracetoxilo (61), el cual podría hidrolizarse fácilmente a grupo hidroxilo, que resultaría más difícil de eliminar ; en el segundo caso se trataba de provocar una enolización a la forma difenólica, que pudiera permitir una más fácil acetilación sin eliminación del sustituyente:

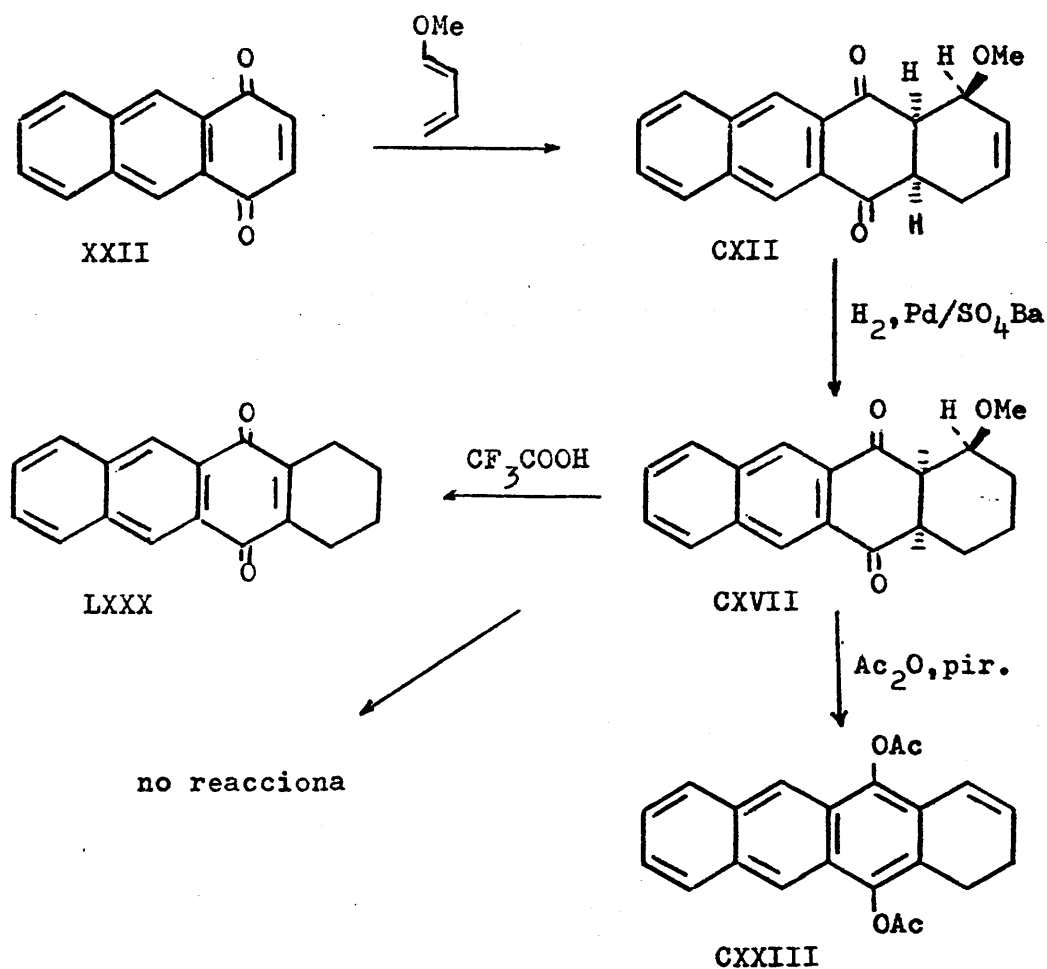


Sin embargo, en ambos casos lo que se produce es una eliminación de metanol obteniéndose la 1,2,3,4-tetrahydro-5,12-naftaquinona :



Esta última quinona LXXX ya la habíamos sintetizado an-

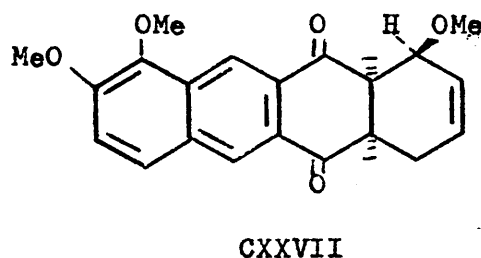
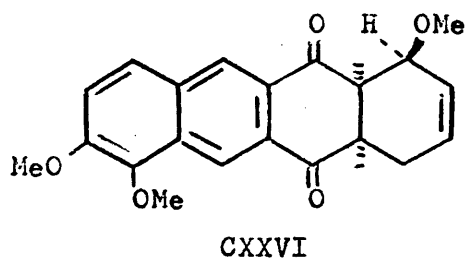
teriormente por reducción con borohidruro sódico en metanol de la 7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenquinona - LXIII, por lo que una simple comparación de sus espectros RMN mostró su identidad. El siguiente cuadro puede resumir los resultados obtenidos en la introducción del grupo metoxilo :



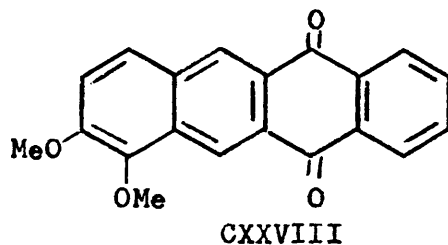
C. Introducción conjunta de sustituyentes en los anillos A y D

1. - Adición de la 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona al trans-1-metoxibutadieno

Procediendo análogamente a la formación del aducto 1,4-antraquinona-trans-1-metoxibutadieno se obtienen los dos isómeros CXXVI y CXXVII. En este caso el proceso es más lento requiriendo un mayor número de días para completar la reacción :



La reacción se ensayó en diferentes condiciones siendo recomendable operar a temperatura ambiente y sin disolvente. Cuando se intentó separar el compuesto utilizando la cromatografía preparativa se llegó a la conclusión de que se obtenía el compuesto aromatizado CXXVIII :



Sin embargo cuando se actuó en la purificación de productos sin utilizar la cromatografía preparativa, tratando el producto bruto con disolventes, se logró un sólido correspondiente a los aductos CXXVI, CXXVII, sin sufrir aromatización. El tratamiento a través de gel de sílice facilita la eliminación de metanol y la aromatización del compuesto.

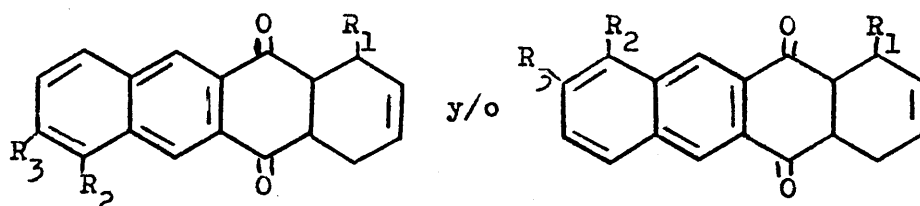
En la tabla II se comparan algunos de los datos espectros<sub>cópicos</sub> de los aductos XXIII, CXII y CXXVI-CXXVII.

La zona aromática aparece diferenciada en cuanto que para CXII tenemos un sistema AA'BB' y para CXXVI-CXXVII un sistema -AB análogo a los de 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona y productos -relacionados. Los dos hidrógenos en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub> salen más desbloqueados para el aducto trisustituido CXXVI-CXXVII indicando la influencia de los metoxilos sobre los protones peri, sobre este efecto hablaremos posteriormente al tratar de la estructura del producto de hidrogenación ; precisamente, el desdoblamiento en cuatro señales de los singletes de los protones en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub> en el aducto hidrogenado CXXIX-CXXX es la base sobre la que se deduce la formación simultánea de ambos isómeros CXXVI y CXXVII, hecho por otra parte completamente previsible.

La estructura CXXVIII fue asimismo atribuida en comparación con los datos anteriores ; por su observación en el espectro RMN de la pérdida de la señal metoxilo unida a C<sub>1</sub>, la desaparición de protones correspondientes al anillo alicíclico y la presencia de 2H aromáticos muy bajos a 1,16 y 0,84  $\tau$  correspon-

TABLA III

Datos espectroscópicos de los aductos XXIII, CXII y  
CXXVI-CXXVII



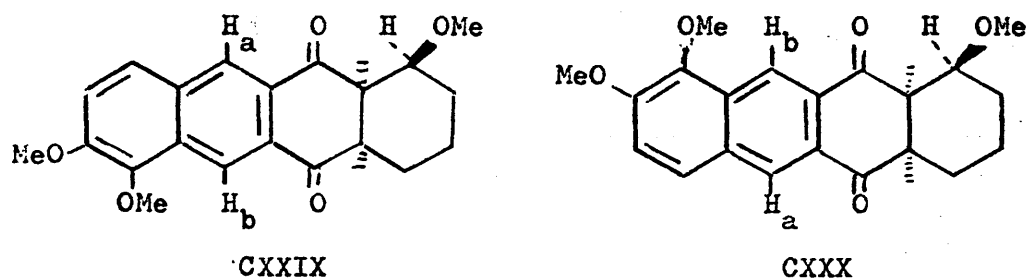
IR

Aducto	Nº	C=O (cm <sup>-1</sup> )
R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> =H	XXIII	1.692
R <sub>1</sub> =OMe R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H	CXII	1.695-1.690
R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> =OMe	CXXVI CXXVII	1.695
UV		
Aducto	Nº	λ <sub>max</sub> EtOH (ε)
R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> =H	XXIII	266(50.000); 292(7.300); 365(3.400)
R <sub>1</sub> =OMe R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H	CXII	262-264(58.900); 290 h ; 360 h
R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> =OMe	CXXVI CXXVII	280(33.000); 320-350(1.800); 370-380 h
RMN <sup>1</sup> (ppm)		
Aducto	Nº	H <sub>1</sub> H <sub>2</sub> y H <sub>3</sub> 2H <sub>4</sub> H <sub>4a</sub> , H <sub>12a</sub>
R <sub>1</sub> =OMe R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H	CXII	5,95 m    3,92-4,20    7,6-8,0 y 6,5-6,9    6,4-6,9
R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> =OMe	CXXVI CXXVII	5,95 m    3,83-4,20    7,5-8,1 y 6,4-6,9    6,4-6,9

dientes a  $H_6$  y  $H_{11}$ , así como la presencia en el espectro IR de banda de  $C=O$  a  $1.670\text{ cm}^{-1}$  propia de quinona.

2. - Hidrogenación de los aductos CXXVI y CXXVII

La hidrogenación de los aductos isómeros CXXVI y CXXVII usando como disolvente acetato de etilo y como catalizador -  $Pd/SO_4Ba$  da lugar a la mezcla de isómeros CXXIX y CXXX :



En efecto, en el IR se mantiene la banda de  $C=O$  a  $1.695\text{ cm}^{-1}$  y el análisis confirma la adición de un mol de hidrógeno.

La RMN es particularmente útil en este caso pues muestra claramente la presencia de ambos isómeros CXXIX y CXXX en una proporción aproximada de un 50%, por la aparición de cuatro singuletes a 1,52; 1,45; 1,17; y 1,08  $\tau$  atribuibles a los dos hidrógenos en  $C_6$  y  $C_{11}$  de ambas estructuras. Es difícil aventurar una asignación de estas señales a cada aducto hidrogenado, sin embargo, con los datos anteriores, pueden establecerse algunas relaciones útiles.

Al comparar las estructuras de los aductos hidrogenados XXIV y CXVII, que difieren sólo en la presencia de metoxilo en  $C_1$ , se observa que los protones en  $C_6$  y  $C_{11}$  resuenan a 1,34 en el compuesto no sustituido, mientras que en CXVII aparecen dos singuletes a 1,34 y 1,41  $\tau$ . De aquí puede deducirse que el metoxilo en  $C_1$  provoca un desplazamiento de uno de los dos hidrógenos a campo más alto (del orden de 0,07 ppm).

Si ahora comparamos la 1,4-antraquinona XXII y la 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona CI, en la primera los dos hidrógenos aromáticos en peri dan un singulete a 1,36  $\tau$ , mientras que en la segunda se observan dos singuletes a 1,48 y 1,11  $\tau$ . Esto parece indicar que la presencia de los metoxilos produce el desapantallamiento de uno de los protones en 0,25 ppm. En este caso parece lógico suponer que el protón próximo (H6) es el que se desapantalla a la vista del efecto que produce cualquier sustituyente sobre estos protones peri aromáticos (70). Así por ejemplo, el 1,4-dimetoxinaftaleno sufre un desapantallamiento de los protones  $H_5$  y  $H_8$  que aparecen a 1,86 y 1,96  $\tau$  mientras que los H en el naftaleno no sustituido aparecen a 2,19  $\tau$  (71a), este desapantallamiento parece un fenómeno general en naftalenos sustituidos (71b) y el hecho parece aplicable a derivados cíclicos superiores.

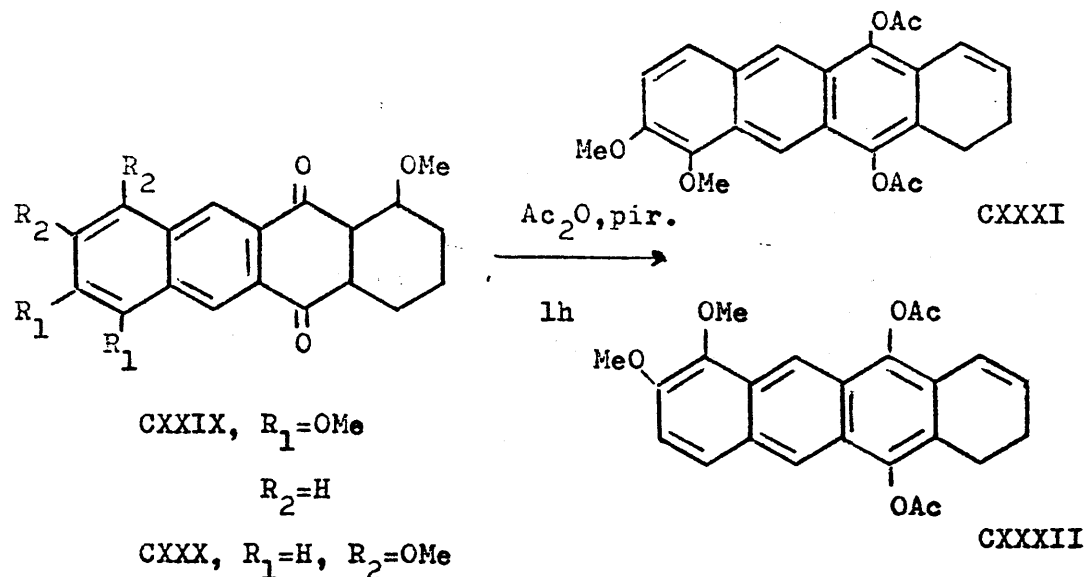
Admitiendo que los metoxilos del anillo aromático rebajan



en 0,25 ppm el protón  $H_b$  y elevan el  $H_a$  en 0,12 ppm y considerando que el metoxilo en  $C_1$ , en el anillo alicíclico, apantalla el protón en  $C_{11}$ , se pueden llegar a obtener unos valores teóricos que para la estructura CXXX serían  $H_a=1,16 \text{ } \tau$  y  $H_b=1,46 \text{ } \tau$  y para la CXXIX  $H_a=1,53 \text{ } \tau$  y  $H_b=1,09 \text{ } \tau$ , valores bastante concordantes con los observados en el espectro (1,52; 1,45; 1,17; 1,08  $\tau$ ). Sin embargo al aplicar una relación similar a los propios aductos CXXVI-CXXVII, los resultados no concuerdan con la aparición única de dos singuletes. Este hecho probablemente se debe a la presencia del doble enlace que altera de algún modo a estos protones. De todos modos ampliando las señales se comprobó que sufrían desdoblamiento, lo que confirma la presencia de ambos isómeros en el aducto.

### 3. - Ensayos de acetilación de los aductos hidrogenados CXXIX y CXXX

Aun cuando los precedentes del aducto hidrogenado CXVII hacían prever la eliminación del sustituyente al intentar la acetilación, decidimos comprobar si el resultado era semejante en este caso. En efecto, cuando CXXIX y CXXX se mantienen a reflujo en anhídrido acético, usando como catalizador piridina, se obtienen CXXXI y/o CXXXII :

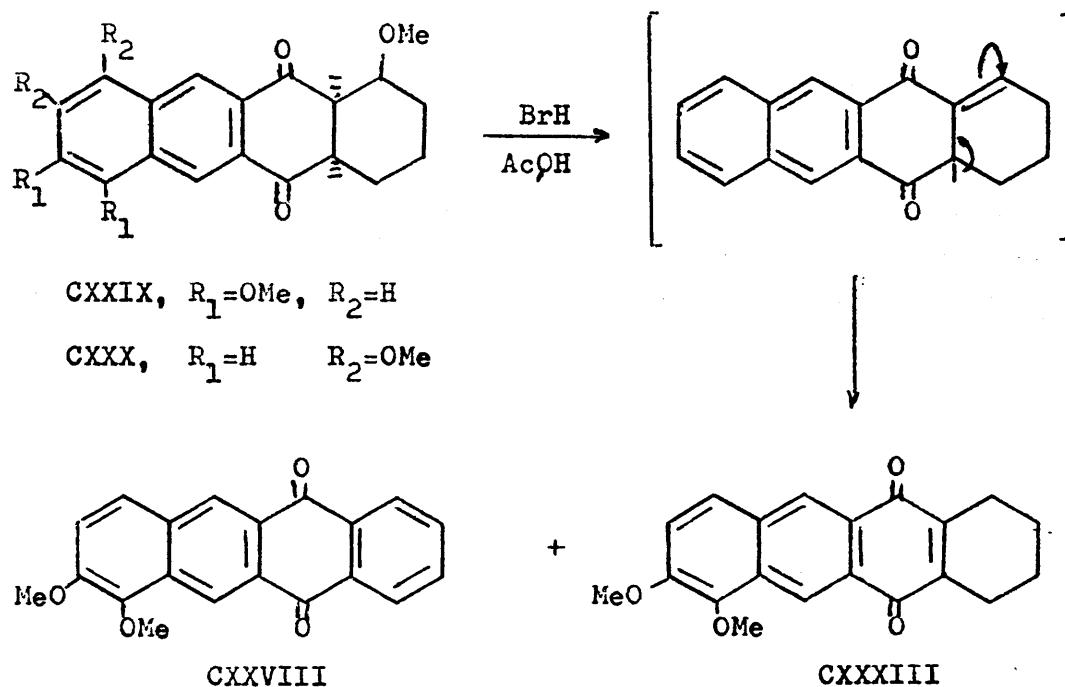


La identificación de estos diacetatos se hizo a partir de los datos espectroscópicos. En especial, el espectro RMN resultó referible a los de CXXIII y LXXIX en el sistema formado por los dos hidrógenos olefínicos. Los hidrógenos aromáticos en  $C_6$  y  $C_{11}$  aparecen como dos singuletes a 1,47 y 1,74  $\tau$ , si bien estas señales son anchas y parece como si se tratara de dos singuletes superpuestos, lo cual parece indicar la formación de los dos diacetatos isómeros a partir del producto inicial que es una mezcla de CXXIX y CXXX.

Cuando se intentó acetilar en frío CXXIX y CXXX manteniendo durante una semana una muestra de producto con anhídrido acético y piridina como catalizador se recuperó el producto de partida inalterado.

4. - Tratamiento con ácido bromhídrico de CXXIX y CXXX

Por último el tratamiento con ácido bromhídrico en ácido acético de CXXIX y CXXX dió, como se esperaba, CXXXVIII y CXXVIII resultado análogo al observado por tratamiento de - CXXVII con los mismos reactivos :



Aun cuando parece obtenerse además algo del producto totalmente aromatizado CXXVIII, el espectro RMN es bastante claro para la identificación de CXXXVIII por la presencia de dos - multipletes para los dos grupos de protones alifáticos a 7,18-7,54  $\tau$  y 8,09-8,40  $\tau$  y los protones aromáticos en  $C_6$  y  $C_{11}$  que aparecen asimismo diferenciados como dos singuletes a 1,16 y 1,53  $\tau$ . La formación de CXXVIII se deduce por otra parte, por la presencia en el espectro de dos señales singuletes a campo

más bajo que las anteriores, con valores apropiados de  $\tau$  para tratarse de la quinona aromática ya obtenida anteriormente por nosotros, pero estas señales se encuentran en realidad en muy escasa proporción frente a la quinona CXXXIII.

**PARTE EXPERIMENTAL**

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión y ebullición no estan corregidos.

Los microanálisis se han realizado en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General por el Sr. J.M. Prieto, bajo la dirección del Dr. J. Calderón.

Los espectros IR y RMN se han registrado en los aparatos Perkin Elmer, modelos 137E, 257 y R-12 (60 MHz) y, salvo indicación, se han obtenido y estan expresados del siguiente modo: IR en suspensión en Nujol y se indica en  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>; RMN en disolución en CDCl<sub>3</sub> y se expresa en valores  $\tau$  ppm, utilizando TMS como referencia interna. Los espectros UV se han realizado utilizando un aparato Perkin Elmer, modelo 350, en solución de EtOH, salvo indicación contraria. Las longitudes de onda de los máximos de absorción se expresan en nm y los valores entre paréntesis corresponden a los coeficientes de extinción.

I. ESTUDIOS DE FOTCOXIGENACION EN DERIVADOS DEL NAFTALENO  
Y ANTRACENO

A. Derivados del naftaleno

1,4-diacetoxinaftaleno (XXVIIIa) (31)

Se cubren 10 g de 1,4-antraquinona y 5 g de zinc en polvo con 50 ml de anhídrido acético y se añaden 4 gotas de trietilamina. La mezcla se agita durante media hora hasta la formación de una masa espesa coloreada, se calienta entonces suavemente - en baño de vapor hasta que se observa la solución clara. Se enfría y se vierte sobre agua y hielo. Se filtra el precipitado - grisáceo formado y se lava varias veces con agua. Una vez seco se trata con etanol en caliente eliminando el zinc que queda en exceso ; el producto recristaliza del propio etanol. Se forman cristales incoloros de p.f. = 127°. Rendimiento 60%.

Espectro IR : 1750 (CO éster fenol.); 1600(arom.); 1200 (C-O)

Aducto 2,3-dimetilbutadieno-p-benzoquinona (XLII)

En un matraz de 500 ml se disuelven 25 g de p-benzoquinona en benceno, se agregan 27 ml de dimetilbutadieno y se añade terc-butilpirocatequina como inhibidor de polimerización. Se mantie-

ne la mezcla a reflujo durante 7 horas. Se evapora el disolvente y se recrystaliza de ciclohexano. Rendimiento 93%. P.f. = 114-115º.

6,7-dimetil-1,4-naftoquinona (XXXb)

A una disolución de 18 g del aducto anterior en ácido acético glacial a 50º se le añaden gota a gota y con agitación constante una solución de 45 g de dicromato sódico dihidratado y 27 ml de ácido sulfúrico concentrado en 87 ml de agua. Se controla que la temperatura no exceda de 60º. Terminada la adición se mantiene la agitación durante 1 hora más a 65-68º. Se vierte sobre agua-hielo, se filtra, y el precipitado se lava varias veces con agua. Se recrystaliza de etanol y se obtienen agujas de p.f. = 111º. Rendimiento 82%.

1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno (XXVIIIb)

Se cubren 8,45 g de 6,7-dimetil-1,4-naftoquinona con 85 ml de anhídrido acético y 6,5 g de zinc en polvo y se añaden unas gotas de trietilamina, la mezcla se agita durante media hora y luego se calienta suavemente en baño de vapor hasta que se observa la solución clara amarillenta. Se enfría y se vierte sobre agua y hielo. El producto una vez seco se trata con etanol caliente y se filtra. Se forman cristales amarillo pá-



lidos de p.f. = 129-131°. Rendimiento 59%.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.615 (arom.); 1.190 (C-O).

Espectro RMN: 7,58 (s, 12H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub> y CH<sub>3</sub> en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>); 2,84 (2H arom. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 2,38 (2H arom. en C<sub>5</sub> y C<sub>8</sub>).

### Análisis

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>.....C, 70,58%; H, 5,89%

Hallado.....C, 70,33%; H, 5,94%

### Ensayo de adición fotosensibilizada de oxígeno al 1,4-diacetoxinaftaleno.

Se disuelve 1 g de 1,4-diacetoxinaftaleno y 100 mg de Rosa Bengala en 400 ml de metanol. La mezcla se irradia durante tres días con una lámpara Osram HQ-125W. Se utiliza como recipiente de reacción un aparato de vidrio pyrex de 500 ml de capacidad, provisto de un alojamiento con refrigeración para la fuente luminosa y de un dispositivo en su parte inferior para la entrada de aire a través de una placa de vidrio poroso. La reacción se

controla por cromatografía en placa fina utilizando como eluyente cloroformo, observándose la desaparición que no llega a ser total del producto de partida y la aparición de una mancha a  $R_f$  mayor. La reacción se interrumpe al aparecer nuevas manchas débiles a  $R_f$  menor que el compuesto inicial. La separación se realiza por cromatografía en placa preparativa empleando como fase móvil cloroformo. P.f. = 98-100°. El producto se caracteriza como el 2-acetil-4-acetoxi-1-naftol (XLVI) y es idéntico al obtenido por transposición fotoquímica de Fries.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.630 (CO asociado);  
1.200 (C-O).

Espectro RMN: 7,56 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$  en  $\text{C}_4$ ); 7,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$  en  $\text{C}_2$ )  
2,52 (s, 1H arom. en  $\text{C}_3$ ); 2,26 (m, 3H, arom.);  
1,46 (m, 1H arom. en  $\text{C}_8$ ); -3,99 (s, 1H, OH quel. en  $\text{C}_1$ ).

Espectro UV: 216 (25.500); 256 (22.500); 266 (21.600); 360-  
370 (4.900).

## Análisis

Calculado para  $C_{14}H_{12}O_4$ .....C, 68,85%; H, 4,91%

Hallado.....C, 68,67%; H, 5,06%

### Ensayo de adición fotosensibilizada de oxígeno al 1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno

Se disuelven 2 g de 1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno y 100 mg de Rosa Bengala en 400 ml de metanol. Se irradia la solución durante 17 horas en el mismo aparato descrito en el ensayo anterior. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente cloroformo. Se concentra la solución en el rotavapor y se separa por cromatografía preparativa el producto aparecido primeramente y que posee  $R_f$  mayor que el producto de partida. Se comprueba asimismo por cromatografía en -capa fina y por su IR que el compuesto es idéntico al que se obtiene por transposición fotoquímica de Fries del 1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno, descrito posteriormente.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.600 (CO acetilo quel.)  
1.560 (arom.); 1200 (C-O).

Ensayos de adición de oxígeno singulete generado por vía química al 1,4-diacetoxinaftaleno

Se disuelven 0,5 g de 1,4-diacetoxinaftaleno en cantidad suficiente de metanol y se colocan en un matraz de tres bocas provisto de agitador. Se rodea el matraz de hielo para obtener una temperatura próxima a 5°. Se agregan 1,5 ml de agua oxigenada 0,95 M y gota a gota manteniendo la agitación constante 8,4 ml de hipoclorito sódico 0,9 M. Acabada la adición se continúa la agitación media hora más. Se diluye la solución con agua destilada produciéndose cambio de color. Se extrae con cloroformo secando la solución con sulfato sódico. La cromatografía en capa fina revela tres manchas principales, una de ellas se identifica como producto de partida y las otras dos manchas se identifican como productos de transformación por el medio básico del hipoclorito sódico según el siguiente ensayo:

Se disuelven 200 mg de 1,4-diacetoxinaftaleno en metanol y se añaden gota a gota y con agitación 5 ml de ClONa 0,9 M. Se sigue el mismo curso de operaciones que arriba y se observa la aparición de los mismos productos. Lo mismo sucede si se somete a éste tratamiento al 1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno.

1. Transposición fotoquímica de Fries

2-acetil-4-acetoxi-1-naftol (XLVI)

Se disuelven 2,5 g de 1,4-diacetoxinaftaleno en 760 ml de metanol. Se irradia la solución durante día y medio con una lámpara Osram HQ-125W. Se utiliza un recipiente análogo a los otros ensayos fotoquímicos, de mayor capacidad y sin dispositivo de entrada de aire. La reacción se sigue por cromatografía en placa fina utilizando como eluyente cloroformo. Se evapora el disolvente en el rotavapor y el residuo aceitoso se trata varias veces con éter de petróleo del que cristaliza el producto. Se comprueba por cromatografía en capa fina que el producto aislado es idéntico al obtenido en el ensayo de adición fotosensibilizada de oxígeno al 1,4-diacetoxinaftaleno.

2-acetil-4-acetoxi-6,7-dimetil-1-naftol (XLVII)

Se disuelve 1,4 g de 1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno en 400 ml de metanol. Se irradia la solución durante 17 horas con una lámpara idéntica al ensayo anterior. Se utiliza un recipiente de reacción de vidrio pyrex provisto de un alojamiento con refrigeración para la fuente luminosa. Como en casos anteriores se siguió la reacción por cromatografía en capa fina. Se evapo-

ra el disolvente y el residuo obtenido se trata con éter de petróleo del que cristaliza el naftol XLVII. Se obtuvieron 0,42 g (30%).

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1600 (CO acetilo quel.)  
1.560 (arom.); 1200 (C-O).

Espectro RMN: 7,58 (s, 9H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>4</sub> y CH<sub>3</sub> en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>); 7,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO en C<sub>2</sub>); 2,71 (s, 1H arom. en C<sub>3</sub>); 2,54 (s, 1H arom. en C<sub>5</sub>); 1,79 (s, 1H arom. en C<sub>8</sub>) -3,99(s, 1H, OH quel.).

Espectro UV: 262 (18.400); 272(17.200); 304 (4.700); 370 (2.800).

#### Análisis

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>.....C, 70,58%; H, 5,88%

Hallado.....C, 70,33%; H, 5,94%

#### a) Derivados acetilados

2-acetil-1,4-diacetoxinaftaleno (XLVIII)

i) Se calientan a reflujo durante 7 horas 0,550 g de 2-acetil-4-acetoxi-1-naftol, 17 ml de anhídrido acético y 300 mg de acetato sódico, al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y agua formándose con agitación un producto aceitoso que se procede a extraer con cloroformo. La solución clorofórmica se seca con sulfato sódico. Una vez evaporado el disolvente se recristaliza el producto de ciclohexano. Se obtuvieron 0,216 g (39%).

ii) Se calientan a reflujo durante día y medio 0,9 g de 2-acetil-4-acetoxi-1-naftol y 25 ml de anhídrido acético. Se vierte una vez frío, sobre agua y el producto aceitoso se trata como anteriormente. Se recristaliza de etanol.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1690 (CO); 1200 (C-O).

Espectro RMN: 7,55 y 7,51 (s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{COO}$  en  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_4$ ); 7,40 (s, 3H  $\text{CH}_3\text{CO}$  en  $\text{C}_2$ ); 2,72 (s, 1H arom. en  $\text{C}_3$ ); 2,4 (m, 2H, arom. en  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$ ); 2,1 (m, 2H arom. en  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_8$ ).

Espectro UV: 243 ( $2,05 \cdot 10^5$ ); 284 ( $1,03 \cdot 10^5$ ).

Se identificó asimismo el producto por comparación en cromatografía de capa fina con una muestra original.

2-acetil-1,4-diacetoxi-6,7-dimetilnaftaleno (XLIX)

Se calientan a reflujo durante 15 horas 0,824 g de 2-acetil-4-acetoxi-6,7-dimetil-1-naftol y 25 ml de anhídrido acético. Después de este tiempo se vierte la mezcla de reacción sobre agua y hielo y se deja reposar. Se observa la aparición de un sólido marrón que se filtra y se recristaliza de ciclohexano-etanol. P.f. = 144-145°.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.690 (CO); 1.200(C-O).

Espectro RMN: 7,58 (s, 6H CH<sub>3</sub>COO en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub> y 6H CH<sub>3</sub> en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>)  
7,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO en C<sub>2</sub>); 2,45 (s, 2H arom. en C<sub>5</sub>  
y C<sub>8</sub>); 2,33 (s, 1H arom. en C<sub>3</sub>).

Espectro UV: 220-225 (3,36.10<sup>5</sup>); 250 (5,0 .10<sup>5</sup>); 292 (8,75.10<sup>4</sup>)  
350 (3,12.10<sup>4</sup>).

Los ensayos de acetilación con acetato de isopropenilo dan lugar al mismo compuesto :

Se calientan a reflujo durante 8 horas 0,4 g de 2-acetil-4-acetoxi-6,7-dimetil-1-naftol disueltos en 10 ml de benceno junto con 0,2 g de acetato de isopropenilo y 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. El disolvente se elimina en el rotavapor. El producto se purifica por cromatografía preparativa (eluyente CHCl<sub>3</sub>) y se comprueba por IR su identidad con el 2-acetil-1,4-diacetoxi-



6,7-dimetilnaftaleno.

b) Ensayos de metilación de XLVII

Se disuelve el producto XLVII en metanol y se va adicionando diazometano. La reacción se sigue por cromatografía y se interrumpe cuando se observa estacionamiento en los productos formados. La reacción es lenta quedando siempre producto de partida sin reaccionar. Eliminado el metanol y disuelto el residuo en cloroformo, se separan los productos formados por cromatografía preparativa eluyendo con cloroformo y revelando con luz UV. El producto de menor  $R_f$  es el 1-metoxi-2-acetil-4-acetoxi-6,7-dimetilnaftaleno L :

Espectro IR: 1.770 (CO acetato); 1.675 (CO); 1.600 (arom.);  
1.275 (éter).

Espectro RMN: 7,58 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$  en  $\text{C}_4$ ); 7,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$  en  $\text{C}_2$ );  
6,02 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$  en  $\text{C}_1$ ); 2,52, 2,43, y 2,02 (3H, arom.).

Espectro UV: 268; 278 (no se han calculado los  $\epsilon$  por su escasa solubilidad en EtOH)

El producto de mayor  $R_f$  resulta ser el 2-acetil-6,7-dimetil-4-metoxi-1-naftol, p.f. = 159-161º

Espectro IR: 1.645 (CO quel.); 1.590 (arom.).

Espectro RMN: 7,67 (s, 6H, CH<sub>3</sub> en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>); 7,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO en C<sub>2</sub>); 6,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O en C<sub>4</sub>); 3,38 (s, 1H, arom. en C<sub>3</sub>); 2,14 (s, 1H, arom. en C<sub>5</sub>); 1,89 (s, 1H arom. en C<sub>8</sub>); -3,78 (s, 1H, OH quel. en C<sub>1</sub>).

Espectro UV: 254;

Si en la reacción con diazometano se agrega como catalizador eterato de trifluoruro de boro se aumenta el porcentaje del último compuesto frente al primero.

2. Transposición fotoquímica de Fries en el 1,4,5,8-tetra-acetoxinaftaleno

Diacetato de naftazarina

Se mantiene a reflujo la naftazarina con un exceso de anhídrido acético. A las dos horas y media de iniciada la reacción se añade 1 gota de ácido sulfúrico concentrado y se interrumpe la reacción a las cuatro horas y media de iniciada. Se evapora parte del anhídrido y se deja cristalizar en la nevera. Se filtra y se lava con agua varias veces. Una vez

seco se recristaliza de etanol comprobando su identidad por comparación con muestra original por cromatografía en capa fina.

1,4,5,8-tetracetoxinaftaleno (LV)

Una mezcla de 3,4 g del diacetato de naftazarina, 34 ml de anhídrido acético, 17 ml de ácido acético glacial, 0,5 g de acetato sódico anhidro y 4 g de zinc en polvo se calienta a reflujo durante tres horas al cabo de las cuales ha desaparecido la quinona. Una vez frío el matraz el precipitado formado se filtra y se trata con anhídrido acético caliente filtrando rápidamente a vacío y separando así el exceso de zinc. De la solución de anhídrido acético cristaliza el 1,4,5,8-tetraacetoxinaftaleno. Rendimiento 69%.

Su identificación se realizó por comparación con una muestra, obtenida anteriormente en nuestro laboratorio, por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla benzeno-ácido acético 9:1

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.620 (arom.); 1.190 (C-O).

2-acetil-4,5,8-triacetoxi-1-naftol (LVI)

Se colocan en un matraz provisto de refrigerante 500 mg de 1,4,5,8-tetraacetoxinaftaleno y 100 ml de anhídrido acético y se calienta a ebullición para que se disuelva el producto. Al mismo tiempo, la solución se irradia externamente por medio de una lámpara Osram HQ-125W. El curso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla benceno-ácido acético 9:1. Al cabo de 27 horas de irradiación no se observa aumento del producto de transformación y se interrumpe la reacción. Se concentra la solución y, no observándose precipitado alguno, se vierte sobre agua-hielo; el aceite obtenido se extrae con cloroformo y se seca con sulfato sódico, se filtra la solución y se concentra para proceder a la separación por placa preparativa utilizando el mismo eluyente que en la cromatografía en capa fina. Se obtuvieron 110 mg (24%) de LVI.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.625 (CO); 1.580 (arom.)  
1.190 (C-O).

Espectro RMN: 7,66 (s, 9H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>8</sub>); 7,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO en C<sub>2</sub>); 2,68 (s, 1H arom. en C<sub>3</sub>); 2,80 (2H arom. en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>); -4,58 (1H, OH quel.).

Espectro UV: 256 (24.500); 310 (4.500); 320 (4.800); 385  
(5.900).

2-acetil-1,4,5,8-tetraacétoxinaftaleno

Se mantienen a reflujo durante 36 horas, 95 mg de 2-acetil-4,5,8-triacetoxi-1-naftol con un exceso de anhídrido acético junto con unas gotas de piridina como catalizador. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter sulfúrico dejando secar la solución con sulfato sódico. Evaporado el éter se recristaliza el residuo de benceno dando lugar a un sólido blanco de p.f. = 207-209°.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.680 (CO); 1.190 (C-O).

Espectro RMN: 7,57 (s, 12H, CH<sub>3</sub>COO); 7,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 2,43 a 2,78 (3H arom.).

B. Derivados del antraceno

1. 1,4-diacetoxiantraceno

Síntesis de 1,4-diacetoxiantraceno (XXXIII)

Se mezclan 0,7 g de 1,4-antraquinona con 0,5 g de zinc en

polvo y se cubren con 5 ml de anhídrido acético añadiendo 2 gotas de trietilamina; la mezcla se agita con un agitador magnético y se torna de color verde en unos minutos. Se eleva suavemente la temperatura a 58-60° y se observa cómo el color se clarifica a amarillo. Transcurridas 2 horas se vierte la mezcla en hielo-agua, se filtra el sólido formado, eliminándose así al filtrar el exceso de zinc y se recristaliza de alcohol etílico. P.f. 166°. Rendimiento 63%.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.215 (C-O).

Espectro RMN: 7,50 (s, 6H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 2,73 (2H, arom. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 2,02 y 2,37 (sist. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H arom. en C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>); 1,53 (s, 2H, arom. en C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>).

Espectro UV: 252 (123.000).

Ensayos de adición fotosensibilizada de oxígeno al 1,4-diacetoxiantraceno

a) Se disuelven 0,5 g de 1,4-diacetoxiantraceno y 0,2 g de Rosa Bengala en 430 ml de metanol. La mezcla se irradia durante 6 horas con una lámpara Osram HQ-125W. Se utiliza como recipiente de reacción el mismo aparato, con entrada de aire des

crito en los ensayos con 1,4-diacetoxinaftaleno, el cual se rodea externamente de hielo y agua para refrigerar. Se observa la formación de un sólido blanco de p.f. 264º, que una vez aislado se identifica como el dímero de 1,4-diacetoxiantraceno. Rendimiento 50%.

Espectro IR: 1.760 (CO éster fenol.); 1.200 (C-O).

Espectro RMN: 7,60 (s,12H,CH<sub>3</sub>COO); 5,24 (s,4H en C<sub>9</sub>,C<sub>10</sub>,C<sub>9'</sub>,C<sub>10'</sub>)  
3,22 (s,4H arom.); 3,12 (s,8H arom.).

Espectro UV: CHCl<sub>3</sub> 242-244 (8.800).

#### Análisis

Calculado para C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>.....C, 73,46% ; H, 4,80%

Hallado.....C, 73,03% ; H, 4,72%

b) Se disuelven 0,4 g de 1,4-diacetoxiantraceno en 350 ml de cloroformo y se añade como sensibilizador una punta de espátula de diacenaftotiofeno. Se utiliza el mismo recipiente que en la reacción anterior pasando una corriente de aire continua. Después de unas cuatro horas de reacción por cromatografía en capa fina se observa la formación de gran cantidad de productos al-

gunos revelables con amoníaco, comprobándose que hay una pequeña formación de diacetato de quinizarina por comparación con muestra pura. Esta mezcla de productos por oxidación crómica en ácido acético al 80%, rinde como productos principales diacetato y monoacetato de quinizarina. Este hecho por otro, no es muy indicativo ya que la oxidación crómica del producto de partida da lugar también a productos quinizarínicos.

c) Se disuelven 0,5 g de 1,4-diacetoxiantraceno en 450 ml de sulfuro de carbono sin adición de sensibilizador. Las condiciones de irradiación son idénticas al caso anterior manteniendo una corriente continua de aire. Después de cinco horas se interrumpe la reacción y se obtienen 0,47 g de un sólido marrón que por cromatografía en capa fina muestra ser una mezcla de producto de partida y productos quinizarínicos. Se intenta separar por columna de gel de sílice con cloroformo como disolvente, pero la separación no es buena si bien se identifica la presencia de monoacetato de quinizarina y quinizarina libre, debiendo producirse la desacetilación al pasar por la columna.

d) Se disuelven 0,3 g de 1,4-diacetoxiantraceno en 140 ml de metanol y se utiliza como sensibilizador azul de metileno. En este caso la irradiación se efectúa externamente con una



lámpara provista de envoltura externa de vidrio para disminuir la formación de dímero y se mantiene la entrada de aire. Se interrumpe la reacción al cabo de doce horas de exposición y se filtra el dímero formado (27%). Se elimina el metanol en rotavapor y se disuelve la mezcla en cloroformo, filtrando la solución a través de gel de sílice para eliminar el sensibilizador. Por cromatografía en capa fina se observa en la mezcla de la reacción, la presencia de diacetato y monoacetato de quinizarina, además de producto de partida sin reaccionar.

#### Dimerización fotoquímica del 1,4-diacetoxiantraceno

Por irradiación de 0,63 g de 1,4-diacetoxiantraceno en 400 ml de metanol con una lámpara Osram HQ-125W se aísla como único producto el dímero del 1,4-diacetoxiantraceno. Rendimiento 59%.

## 2. Antraceno

#### Dimerización fotoquímica

Se disuelven 0,5 g de antraceno en 400 ml de metanol y se irradia la disolución durante 12 horas. Se observa la aparición de un sólido blanco muy insoluble correspondiente al dímero del antraceno. P.f. = 257°

Espectro IR: 770 (sust. arom.)

#### Irradiación en sulfuro de carbono

Se disuelven 0,5 g de antraceno en 400 ml de sulfuro de carbono, y se irradia la solución durante tres horas en un aparato idéntico a los otros ensayos, con entrada de aire continua y refrigeración constante. Al cabo de éste tiempo se observa por -capa fina que queda poco producto inicial. Se concentra la solución en rotavapor hasta unos 75 ml y se filtra el precipitado formado que corresponde a dímero y resinas. El resto de la solución se concentra a sequedad en rotavapor y su espectro RMN muestra la presencia de los sistemas  $A_2B_2$  correspondientes al antraceno y 9,10-antraquinona. Por cromatografía preparativa utilizando como eluyente cloroformo se logró separar e identificar la 9,10-antraquinona por su espectro IR.

#### Irradiación en cloroformo

Se disuelven 0,85 g de antraceno en 450 ml de cloroformo Merck y se añaden 80 mg de azul de metileno como sensibilizador. Se utiliza un filtro de nitrito sódico (25g/5l). la temperatura se mantiene entre 20-25°. El recipiente de reacción, se enfría externamente con un baño de hielo. La solución se irradia du-

rante dos horas y media. Se filtra sobre gel de sílice para eliminar el sensibilizador y se concentra la solución en rotavapor. Al tratar el residuo con cloroformo caliente queda un sólido - blanco que se separa y resulta ser el dímero, p.f. = 254<sup>o</sup>. Se vuelve a eliminar el cloroformo y el resto del precipitado muestra ser por comparación de espectros IR, 9,10-antraquinona.

Cuando se utilizó una mayor concentración del filtro de nitrito (225 g/3l) se logró la formación casi única de la antraquinona.

II. SINTESIS DE 7,8,9,10-TETRAHIDRO-6,11-DIHIDROXI-5,12-NAFTACENQUINONA

A. Síntesis de 5,12-diacetoxinaftaceno parcialmente hidrogenado

1,4-antraquinona (XXII)

Fué sintetizada según los procedimientos descritos (48),(49). El primero de éstos procedimientos utiliza como material de partida  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-o-xileno y el segundo quinizarina. Los rendimientos en el primer caso oscilaron del 30 al 57%. En el segundo caso la reacción es cuantitativa. La 1,4-antraquinona aislada posee color amarillo intenso y p.f. = 206°.

Espectro IR: 1.665 (CO quinon.).

Espectro RMN: 2,90 (s, 2H quinon. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 1,90 y 2,30 (sist. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H arom. en C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>); 1,36 (s, 2H arom. en C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>).

Espectro UV: 232 (45.600); 284 (8.800); 296 (8.800).

Aducto 1,4-antraquinona-butadieno (XXIII)

Se calientan en tubo cerrado a 130° 1,4 g de 1,4-antraquinona disuelta en benceno anhidro junto con 5 ml de butadieno. La reacción se mantiene durante dos días; transcurrido éste tiempo se filtra la solución y se elimina el disolvente en el rotavapor. El sólido aislado, la 1,4,4a,12a-tetrahidro-5,12-naftacenquinona, suele obtenerse bastante puro y puede recrystalizarse de ciclohexano. P.f. = 181°. Rendimiento del 80 al 100%.

Espectro IR: 1.692 (CO).

Espectro RMN: 7,56 (m, CH<sub>2</sub> en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 6,51 (m, CH en C<sub>4a</sub> y C<sub>12a</sub>)  
4,20 (2H olef. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 1,89 y 2,28 (sist.  
AA'BB'; 4H arom. C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>); 1,34 (s, 2H arom.  
en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub>);

Espectro UV: 266 (50.000); 292 (7.300); 365 (4.400);

Análisis

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>.....C, 82,42% ; H, 5,37%

Hallado.....C, 82,67% ; H, 5,49%

En los casos de peor rendimiento se observa como impureza la formación de la 1,4-dihidro-5,12-naftacenquinona, p.f. =235º.

Espectro IR: 1.666 (CO' quinón.).

Espectro RMN: 6,70 (s, 4H, CH<sub>2</sub> en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 4,09 (2H, olef. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 1,90 y 2,30 (sist. AA'BB', 4H arom. );  
1,40 (s, 2H arom. en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub>).

Espectro UV: 272-274 (29.400); 284-286 (29.100); 298 (30.900).

#### Análisis

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>.....C, 83,05% ; H, 4,64%

Hallado.....C, 83,16% ; H, 4,88%

Por calentamiento con anhídrido acético a reflujo el aducto inicial se transforma en la quinona descrita anteriormente.

1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidro-12-hidroxi-5-oxo-naftaceno (LXXI)

Se disuelven 0,18 g de 1,4,4a,12a-tetrahidro-5,12-naftacenquinona en 20 ml de acetato de etilo adicionándose 80 mg de ca-

talizador Pd/C al 10%. Se somete la disolución a hidrogenación a presión normal. Absorbidos unos 25 ml de hidrógeno, se filtra la solución sobre sulfato sódico para eliminar el catalizador. La eliminación del disolvente en el rotavapor rinde un sólido blanco de p.f. = 186-188º.

Espectro IR: 3.325 (OH); 1.680 (CO).

Espectro RMN: 7,0 a 9,0 (m, 11H, CH<sub>2</sub>, CH ciclo y OH); 4,66 (d, 1H, CHOH en C<sub>12</sub>); 1,80 a 2,52 (m, 5H arom. en C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub> y C<sub>11</sub>); 1,33 (s, 1H arom. en C<sub>6</sub>).

Espectro UV: 254 (45.000); 292 (9.200); 302-304 (8.400).

#### Análisis

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>.....C, 81,17% ; H, 6,81%

Hallado.....C, 81,14% ; H, 6,93%

#### 5,12-diacetoxi-1,4-dihidronaftaceno (LXXII)

Se somete a reflujo la 1,4,4a,12a-tetrahidro-5,12-naftacenquinona XXIII con un exceso de anhídrido acético, adicionando como catalizador ácido una gota de ácido sulfúrico. La reacción

dura un promedio de 8-10 horas. Se vierte sobre hielo y agua - una vez frio, obteniéndose un sólido que se filtra, se seca y se recristaliza de acetato de etilo. El sólido aislado es de - color amarillo vivo p.f. =260°. Rendimiento 50%.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.225 (C-O).

Espectro RMN: 7,44 (s, 6H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>5</sub> y C<sub>12</sub>); 6,55 (s, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo); 3,97 (d, 2H olef. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 2,05 y 2,64 (sist. AA'BB', 4H arom. en C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>); 1,67 (s, 2H arom. en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub>);

Espectro UV: 259

#### Análisis

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>.....C, 76,28% ; H, 5,23%

Hallado.....C, 76,33% ; H, 5,46%

#### 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno (LXXIII)

Se suspende el 5,12-diacetoxi-1,4-dihidronaftaceno LXXII, en ácido acético Merck, y se adiciona una punta de espátula de Pd/C al 10%. La disolución se hidrogena a presión normal dejando absorber el hidrógeno hasta que se estaciona (normalmente el pro



ceso es lento y tarda un día). Una vez filtrada la disolución sobre sulfato sódico, para eliminar el catalizador, se elimina el acético en el rotavapor. El producto de la hidrogenación es incoloro y se obtiene con rendimiento cuantitativo. A veces - presenta ligero color amarillo debido a impureza de producto de partida. En este caso puede recristalizarse de acetato de etilo. P.f. = 211º.

Espectro IR: 1.741 (CO éster fenol.); 1.205 (C-O).

Espectro RMN: 8,22 (m, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 7,60 (s, 6H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>5</sub> y C<sub>12</sub>); 7,42 (m, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 6,21 (s, 4H, CH<sub>2</sub> en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub>); 2,78 (s, 4H arom. en C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>).

Espectro UV: CHCl<sub>3</sub> 264 (1.400).

Análisis

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>.....C, 75,40%; H, 6,32%  
Hallado.....C, 75,26%; H, 6,32%

Ensayos de aromatización parcial del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno

a) Reacción con dióxido de selenio

Se someten a reflujo 1,6 g de LXXIII con 2,2 g de dióxido de selenio en 160 ml de ácido acético Merck y unas gotas de agua. Después de un día de reacción no se observa por cromatografía - en capa fina, crecimiento de los productos formados. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y hielo, el sólido marrón oscuro que se forma se filtra y se deja secar en desecador con cloruro cálcico. Los productos formados se separan por cromatografía en placa preparativa (eluyente  $\text{CHCl}_3$ ).

El producto mayoritario (rdto. 30%), es el que da lugar a una mancha a  $R_f$  menor y sus espectros junto con diversos ensayos confirman la estructura de 1-acetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-5,12-naf-tacenquinona LXXV, p.f. = 215-216°.

Espectro IR: 1.730 (CO éster); 1.666 (CO quinon.).

Espectro RMN: 7,9 a 8,4 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  ciclo); 7,15 a 7,45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ciclo); 3,76 (s, 1H en  $\text{C}_1$ ); 1,91 y 2,30 (sist. AA'BB', 4H arom.  $\text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}$ ); 1,38 (s, 2H, arom. en  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_{11}$ ).

Espectro UV:  $\text{CHCl}_3$  : 272-276 (18.600); 288 (17.100); 302 (17.000).

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4$ .....C, 74,99%; H, 5,03%

Hallado.....C, 75,34%; H, 4,84%

Como productos minoritarios se obtienen dos compuestos de un  $R_f$  muy similar y no aislables. Por comparación del espectro RMN de la muestra bruta y los espectros de los productos supuestos sintetizados por otros caminos, se llegó a la conclusión de que se trataba de naftacenquinona y 1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona.

Se observa además que la reacción no es completa quedando producto de partida sin reaccionar, así como la formación de otros compuestos que son retenidos en la línea de aplicación en la placa cromatográfica.

Ensayo de acetilación de LXXV.- Si se somete a reflujo una muestra de LXXV junto con anhídrido acético y una gota de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  como catalizador ácido se obtiene, operando como en los casos similares de acetilaciones, una mezcla de productos detectándose entre éstos como principal la 5,12-naftacenquinona.

Si se somete a una reducción acetilante una muestra de LXXV se obtiene como producto principal el 5,12-diacetoxi-1,2,3,

4-tetrahidronaftaceno, identificado por IR y sus datos concordan con el compuesto sintetizado posteriormente.

Ensayo de metanolisis de LXXV.- Se colocan a reflujo 0,273 g de LXXV en 150 ml de metanol y en presencia de 0,5 ml de ácido sulfúrico durante unas 5 horas. Se vierte la mezcla de reacción en hielo y agua y el sólido amarillo que se forma se filtra dando lugar a 160 mg de un compuesto prácticamente puro por cromatografía en capa fina, de p.f. = 190-192°; se recristaliza de ciclohexano. Los espectros confirman la estructura de 1,2-dihidro-5,12-naftacenquinona LXXVII .

Espectro IR: 1.660 (Co quinon.); 1.612 (CH=CH).

Espectro RMN: 6,9 a 7,7 (m, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo); 3,04 (d, 1H olef., J=9,3); 3,46 (d.d., 1H olef. J=9,3 , J=4,2); 1,90 y 2,30 (sist. AA'BB', 4H, arom. en C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>); 1,35 (s, 2H arom. en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub>);

Espectro UV: 234-235(46.100); 294 (25.000); 310 (22.100).

7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenquinona (LXIII)

Se mantienen a reflujo 0,5 g del diacetato de 7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenquinona XXVII, en 30 ml de ácido acético junto con 1 ml de ClH 2N. Después de tres horas se vierte la mezcla sobre hielo y se filtra el sólido formado de color rojo cuyo IR coincide con el del producto buscado, ya descrito (60)(rdto. 80%).

1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona (LXXVIII)

Se colocan en suspensión 0,2 g de 7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenquinona, en 70 ml de metanol y se adicionan 0,4 g de borohidruro de sodio poco a poco, agitando constantemente con agitador magnético, y manteniendo atmósfera de nitrógeno. La adición tiene que efectuarse calentando suavemente la mezcla de reacción con baño de agua, pues en frío no se produce la reducción. El rendimiento es cuantitativo y la quinona presenta color rojo, p.f. = 230°.

Espectro IR: 1.660(CO quinon.).

Espectro RMN: 8,00 a 8,40 (m, CH<sub>2</sub> ciclo en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 7,10 a 7,50 (m, CH<sub>2</sub> ciclo en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 1,98 y 2,30 (sist.

AA'BB', 4H arom. en C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>)<sup>1,43</sup> (s, 2H,  
arom. en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub>).

Espectro UV: CHCl<sub>3</sub> 276 (18.500); 286 (19.600); 300 (15.700).

b) Ensayos con cloranilo. 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-  
naftaceno (XXV).

Se colocan a reflujo 0,5 g de 5,12-diacetoxi-1,2,3,6,11-hexahidronaftaceno en 30 ml de xileno junto con 0,35 g de cloranilo. Después de 17 horas la reacción no parece avanzar; esto es difícil de determinar debido a que no se distinguen por cromatografía en placa fina el producto final y el de partida al tener igual R<sub>f</sub>, sin embargo es posible observar el aumento en la producción de tetraclorohidroquinona. Se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo sólido se disuelve en una mínima cantidad de cloroformo y se deja reposar en la nevera durante la noche. Se filtra el sólido que aparece y que corresponde a la tetraclorohidroquinona. Se vuelve a eliminar el disolvente y se recristaliza el residuo de benceno, se obtiene un sólido amarillo de p.f. = 257° (rdto. 21-41%).

Espectro IR: BrK 1.755 (CO éster fenol.); 1.215 (C-O).

Espectro RMN: 8,0 a 8,4 (m, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo, C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 7,49 (s, 6H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>5</sub> y C<sub>12</sub>); 7,0 a 7,4 (m, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo, C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 2,01 y 2,56 (sist. AA'BB' 4H arom. en C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>); 1,71 (s, 2H, arom. en C<sub>6</sub> y C<sub>11</sub>).

Espectro UV: 260 (20.700)

### Análisis

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>.....C, 75,84% ; H, 5,64%

Hallado.....C, 75,70% ; H, 5,70%

### B. Oxidación de 5,12-diacetoxinaftaceno parcialmente hidrogenado

#### Ensayos de adición de oxígeno singulete al 5,12-diacetoxi-1,2,3, 4-tetrahidronaftaceno

a) Se disuelven 130 mg de 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaceno (XXV) en 100 ml de CHCl<sub>3</sub> Merck y se añade como sensibilizador una punta de espátula de azul de metileno. La mezcla se irradia exteriormente durante 16 horas con una lámpara Osram HQ-125W. Como recipiente de reacción se utiliza un matraz pro-

visto de una doble camisa para entrada continua de agua, así como de una boca para entrada de una corriente de aire que se hace burbujear sobre la solución, y otra boca donde se coloca un termómetro. La reacción se mantiene a 18-20°. Al cabo de éste tiempo no se observa, por cromatografía en capa fina, que siga desapareciendo el producto de partida por lo que se interrumpe la reacción. Se elimina el sensibilizador filtrando la solución sobre gel de sílice y se evapora el disolvente en el rotavapor. La separación de productos se realiza por cromatografía preparativa, utilizando cloroformo como eluyente; la fracción de mayor  $R_f$  esta formada por unos microcristales amarillo-naranjas que funden mal hacia 220°, pareciendo descomponerse a 170°. Una nueva cromatografía de esta fracción en capa fina indica que hay dos manchas de  $R_f$  muy similar. El IR del producto resultó ser idéntico al IR de la mezcla de 5,12-naftacenquinona y 1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona, obtenidas en el ensayo de reacción de 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno. Asimismo eran idénticos sus espectros de RMN.

La fracción de menor  $R_f$  corresponde a un sólido amarillo cuyo IR coincide con el de la 6,11-diacetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-5,12-naftacenquinona, XXVII.

Se observa además otra serie de productos y entre ellos se detecta producto de partida sin reaccionar.



b) Se disuelven 150 mg del diacetato XXV, en sulfuro de carbono y se irradia la solución durante 4 horas con una lámpara Hanovia de 450 W. La temperatura se logra mantener entre 38-40°. El recipiente de reacción es similar al de los casos anteriores siendo de vidrio Pyrex, que actúa así como filtro de las radiaciones procedentes de la lámpara, con la que se trataba de aumentar sólo la potencia. La separación de productos por cromatografía preparativa se realiza como en a), obteniendo resultados semejantes.

c) Se disuelven 140 mg del diacetato XXV, en 420 ml de cloroformo Merck añadiendo como sensibilizador una punta de espátula de azul de metileno y se irradia la solución durante 3 horas con una lámpara Hanovia 450 W provista de filtro Pyrex. Como en los ensayos anteriores se burbujea una corriente de aire y se refrigera el matraz con corriente continua de agua. La temperatura se mantiene a unos 40°. Filtrada la solución sobre gel de sílice, para eliminar el sensibilizador, eliminado el disolvente en el rotavapor y separada la mezcla de productos por cromatografía preparativa se observa la formación de los mismos productos que en los otros dos casos anteriores, 5,12-naftacenquinona, 1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona y 6,11-diacetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-5,12-naftacenquinona, comprobado por identidad de  $R_f$  de las fracciones aisladas y por los IR. Se observa asimismo la forma-

ción de algun otro producto a  $R_f$  aún inferior que los anteriores y que no se aisló dada su escasez.

2. Oxidación crómica del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno

6,11-diacetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-5,12-naftacenquinona (XXVII)

En un matraz de dos bocas, provisto de agitación magnética y enfriado con hielo y sal, se colocan 0,4 g del diacetato - LXXIII en suspensión en 60 ml de ácido acético Merck y se adicionan lentamente, manteniendo la temperatura entre  $-5^{\circ}$  y  $0^{\circ}$ , 0,5 g de anhídrido crómico disueltos en 50 ml de ácido acético al 80%. La adición dura una hora. La agitación se mantiene durante dos días hasta que se observa un intenso color verde de la solución. Se vierte ésta sobre hielo y agua, se deja reposar y luego se filtra el sólido formado de color amarillo (rdto. 80%). Su identidad se estableció por comparación por cromatografía con muestra original sintetizada en nuestro laboratorio por otros caminos (16). Asimismo resultaron idénticos los espectros IR y RMN. P.f. =  $236^{\circ}$ .

Espectro IR: 1.770 (CO éster fenol.); 1.665 (CO quinon.).

III. INTRODUCCION DE SUSTITUYENTES EN LA 7,8,9,10-TETRAHIDRO-  
6,11-DIHIDROXI-5,12-NAFTACENQUINONA

A. Introducción de sustituyentes hidroxílicos en el anillo aromático D.

1. Ensayos a partir de derivados de o-xilenos

Ensayos de bromación del 2,3-dimetilfenol

a) En un matraz de tres bocas provisto de agitador, refrigerante y termómetro se funden calentando a 140°, 24,4 g de 2,3-dimetilfenol, seguidamente se inicia la adición de bromo iluminando al mismo tiempo el matraz externamente con una lámpara Osram HQ-125 W. El total de bromo a adicionar es de 125 g disuelto en la mínima cantidad de  $\text{Cl}_4\text{C}$ . La temperatura se eleva a 170°. Al cabo de 7 horas, sin haberse terminado la adición de la cantidad teórica de bromo, aparece una masa pastosa imposible de agitar. Esta masa resulta ser en su mayor parte producto carbonizado.

b) En un matraz provisto de agitador se disuelven 9,5 g de 2,3-dimetilfenol (0,077 mol) en 130 ml de  $\text{Cl}_4\text{C}$ , se ilumina externamente no aplicándose otra fuente térmica y se va adicionando lentamente el bromo hasta un total de 60 g. La decoloración

del bromo es lenta y la reacción se mantiene durante tres días. Terminada la adición del bromo, se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo se disuelve en cloroformo y se filtra a través de una columna de gel de sílice. Dejando la solución en reposo en nevera se observó un precipitado que se filtró. El espectro RMN de la muestra bruta de reacción no mostró ningún tipo de señal que fuera atribuible a CH de tipo  $C_6H_5-CH-Br_2$ .

c) Se disuelven 8,5 g de 2,3-dimetilfenol (0,069 mol) en 100 ml de  $Cl_4C$  y se van adicionando lentamente 25 g de bromo (0,156 mol) disueltos en 40 ml de  $Cl_4C$ . Se mantiene durante la adición una agitación constante así como la iluminación del matraz externamente por una lámpara HQA-125 W. La reacción se mantiene a la temperatura de reflujo del  $Cl_4C$ . La adición dura unas 19 horas y es de notar que al final el proceso se torna muy lento. Eliminado el disolvente en el rotavapor, se observa la aparición de un aceite. Se trata con éter de petróleo caliente y se deja en reposo en la nevera observándose al cabo del tiempo la formación de un sólido que muestra claramente ser la mezcla de un producto blanco y otro coloreado. Con una pequeña muestra de este producto se hace una separación cromatográfica en capa preparativa (eluyente benceno-cloroformo 3=1), para comprobar se alguno de los dos productos es el dibromo derivado buscado. Los productos

aislados corresponden a las estructuras LXXXIV a ó b y LXXXV.

LXXXIV a ó b, es un sólido amarillo de p.f. = 125º

Espectro IR: 3.440 (OH fenol.); 850 (pentasust. arom.).

Espectro RMN: 7,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,40 (s, 2H, Br-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); -  
4,42 (OH, fenol.); 2,46 (s, 1H arom.);

El otro sólido aislado es más coloreado p.f. = 92-95º

Espectro RMN: 7,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,09 (s, 2H, Br-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); -  
2,33 (s, 1H arom.)

1-acetoxi-2,3-dimetilfenol (LXXXVI)

Se someten a reflujo durante 3 horas y media 5 g de 2,3-dimetilfenol en 80 ml de anhídrido acético y en presencia de dos gotas de ácido sulfúrico como catalizador. Se vierte la mezcla de reacción, una vez fría, en hielo y agua y el líquido sobrenadante se extrae con éter. Eliminado éste se destila el líquido a vacío, p.eb. = 116-118º (rdto. 70%).

Espectro IR: 1.764 (CO éster fenol.); 1.200 (C-O); 770 y 730 (arom. 1,2,3-trisust.).

Acetato de  $\alpha,\alpha,\alpha'$ -tribromo-2,3-dimetilfenol (LXXXVII)

Se disuelven 4,6 g del acetato de 2,3-dimetilfenol en 50 ml de  $\text{Cl}_4\text{C}$  y se agregan, poco a poco y en presencia de luz, 18 g de bromo disueltos en  $\text{Cl}_4\text{C}$ . Después de 8 horas se elimina el disolvente y se recristaliza de  $\text{CH}_3\text{OH}$  a baja temperatura apareciendo un sólido blanco de p.f. = 68° (rdto. 43%).

Espectro IR: 1.760 (CO éster fenol.); 1.204 (C-O); 760 y 730 (arom. 1,2,3-trisust.).

Espectro RMN: 7,66 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$  en  $\text{C}_1$ ); 5,48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$  en  $\text{C}_2$  &  $\text{C}_3$ ); 3,02 (s, 1H  $\text{CHBr}_2$  en  $\text{C}_3$  &  $\text{C}_2$ ); 2,90 (d.d. 1H arom. en  $\text{C}_4$   $J_{\text{O}}=8$ ,  $J_{\text{m}}=2$ ); 2,59 (t, 1H arom. en  $\text{C}_5$ ,  $J_{\text{O}}=8$ ); 2,20 (d.d., 1H arom. en  $\text{C}_6$ ,  $J_{\text{O}}=8$ ,  $J_{\text{m}}=2$ )

Análisis

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}_3$ .....C, 29,94%; H, 2,26%; Br, 59,70%

Hallado..... C, 29,67%; H, 2,24%; Br, 60,02%

Ensayo de bromación exhaustiva del acetato de  $\alpha,\alpha,\alpha'$ -tribromo-2,3-dimetilfenol

Se disuelven 5 g del acetato LXXXVII, en  $\text{Cl}_4\text{C}$  y se ensaya

la reacción con 20 g de bromo disueltos asimismo en  $\text{Cl}_4\text{C}$ . El matraz se ilumina externamente y se mantiene asimismo agitación constante. El color del bromo tarda mucho en desaparecer, se deja la reacción durante una semana sin que desaparezca el color del bromo; al cabo de este tiempo se observa por cromatografía en capa fina que el producto de partida no desaparece y que parecen formarse en pequeñas proporciones varios productos que no pudieron separarse por cristalizaciones.

## 2. Ensayos a partir de derivados de quinizarina

### a) Estudios de metilación de quinalizarina

#### Reacción con diazometano

#### 1,5,8-trihidroxi-2-metoxi-9,10-antraquinona (XC)

Se ponen en suspensión 0,5 g de quinalizarina (1,2,5,8-tetrahidroxi-9,10-antraquinona) en 100 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  y se adiciona poco a poco diazometano en solución etérea, manteniendo al tiempo una agitación constante. La reacción se sigue por cromatografía (eluyente  $\text{CHCl}_3$ ) y se interrumpe al observar que empiezan a aparecer otros productos distintos al que se forma inicialmente. Se deja en reposo el erlenmeyer y se observa un sólido que se separa por filtración y que corresponde al producto que se forma en primer lugar, su color es rojizo, p.f.=224° (rdto, 37°).

Espectro IR: 1.613 (CO quel.); 1.283 (éter); 1.060 (éter).

Espectro RMN: 5,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> en C<sub>2</sub>); 2,77 (d, 1H arom. en C<sub>3</sub>, J=8); 2,72 (2H arom. en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>); 2,04 (d, 1H arom. en C<sub>4</sub>, J=8); -2,21, -2,59, -3,19 (s, 3H, OH quel.).

Espectro UV: 231-236 ; 259; 282; 292.

### Análisis

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>.....C, 62,94%; H, 3,52%

Hallado.....C, 62,98%; H, 3,68%

### 5,8-dihidroxi-1,2-dimetoxi-9,10-antraquinona (XCI)

Se ponen en suspensión 0,5 g de quinalizarina en 100 ml de metanol y se va adicionando lentamente diazometano en solución etérea, manteniendo al tiempo una agitación constante. La cantidad de diazometano añadida oscila de 120 a 150 ml. El diazometano empleado es de 0,49 a 0,54 meq./ml. La adición se realiza durante tres días aproximadamente, el matraz de reacción se rodea de hielo durante la adición de diazometano. Al cabo de unos minutos se observa un sólido de color naranja que se sepa-



ra por filtración. La solución a su vez, por evaporación del disolvente y recristalización del residuo de benceno, proporciona una nueva cantidad de éter dimetílico, p.f. = 2002 (rdto. 60-80%).

Espectro IR: 1.617 (CO quel.); 1.270 (éter); 1.065 (éter).

Espectro RMN: 6,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,65 (d, 1H arom. en C<sub>3</sub>, J=6, y s, 2H arom.); 1,75 (d, 1H arom. en C<sub>4</sub>); -2,98 (s, 1H, OH quel.); -3,14 (s, 1H, OH quel.)

Como impurezas en la formación del éter dimetílico se obtiene el éter trimetílico 1,2,5 ó 1,2,8-trimetoxi-5(ó 8)-hidroxi-9,10-antraquinona XCIIa ó b . P.f. = 1762.

Espectro IR: 1.653 (CO quinon,).

Espectro RMN: 6,01 y 5,99 (s, 3OCH<sub>3</sub>); 2,80 (d, 2H arom. Jo=8); 1,92(d, 2H arom. Jo=8); -3,29 (s, 1H, OH quel.).

Análisis:

Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>.....C, 64,93%; H, 4,68%

Hallado.....C, 64,96%; H, 4,45%

Cuando se actúa en un gran exceso de diazometano parece que tiene lugar también la cicloadición de éste, dando un aceite de color rojo cuyo análisis cualitativo muestra la presencia de nitrógeno. Si bien este aceite no pudo purificarse, la RMN de la muestra bruta mostró señales atribuibles a  $\text{NCH}_3$ .

#### Reacción con yoduro de metilo

i) Se someten a reflujo 1 g (0,0036 mol) de quinalizarina, 0,4 g de KOH (0,0072 mol.) disueltos en 30 ml de metanol y 2 g de yoduro de metilo (0,014 mol.). Después de unas 19 horas se observa que la reacción no avanza más, se vierte la mezcla sobre hielo y agua y se filtra. Tratando el residuo con cloroformo en caliente se separa la quinalizarina sin reaccionar que es la fracción principal, y que resulta insoluble. Eliminado el cloroformo el resto del producto es el éter monometílico XC, según se comprobó por IR y por identidad de  $R_f$  en capa fina, con muestra original de producto.

ii) Se colocan a reflujo en acetona 1 g de quinalizarina con 2 g de yoduro de metilo y 5 g de óxido de plata, la mezcla se calienta en baño de vapor de agua. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina observándose la aparición de varios productos sin que al cabo de 9 horas se observe un aumento especial de nin-

guno de ellos por lo que se interrumpe la reacción. Para la identificación y separación de productos se utiliza la cromatografía en capa preparativa (eluyente benceno-cloroformo 4:1).

Se identifica así además del éter dimetílico XCI, un nuevo éter dimetílico el 4,8-dihidroxi-1,7-dimetoxi-9,10-antraquinona, de color naranja p.f. = 238º

Espectro IR: 1.626 (CO quel.); 1.257 y 1.065 (éter).

Espectro RMN: 5,95 (s, 6H, OCH<sub>3</sub> en C<sub>1</sub> y C<sub>7</sub>); 2,73 (d, 1H arom. en C<sub>6</sub>, J=10); 2,09 (d, 1H arom. en C<sub>5</sub> J=10); 2,51 y 2,21 (sist. AB, 2H arom. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> J=10); -2,82 (1H, OH quel.); -3,06 (s, 1H, OH quel.).

#### Análisis

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.....C, 64,00%; H, 4,02%

Hallado.....C, 64,30%; H, 4,06%

#### Reacción con sulfato de dimetilo

Se disuelven calentando 5 g de quinalizarina (0,018 mol) en 200 ml de etanol. Quitada la fuente de calor se añade una disolución de 2,4 g (0,06 mol) de NaOH en 10 ml de agua junto con

7,6 g de sulfato de dimetilo. Terminada la adición efectuada con agitación del matraz constantemente, se alcaliniza con NaOH la disolución y se calienta a reflujo en baño de vapor. Al cabo de 13 horas se interrumpe la reacción y se vierte la mezcla en agua y hielo extrayendo posteriormente con éter y también con cloroformo. Se obtuvieron 1,4 g del éter monometílico XC, y se observa que queda gran parte de quinalizarina sin reaccionar.

b) Síntesis de 5-hidroxi-6-metoxi-1,4-antraquinona y de 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona

5-hidroxi-6-metoxi-1,4-antraquinona(CI)

Se suspenden 0,4 g de 1,5,8-trihidroxi-2-metoxi-9,10-antraquinona en 70 ml de metanol y se agregan poco a poco 0,5 g de  $\text{BH}_4\text{Na}$  manteniendo agitación constante y atmósfera de nitrógeno, por burbujeo constante de éste. Durante la adición del boro-hidruro de sodio el color se intensifica y se produce un proceso exotérmico. Terminada la adición se agregan 10 ml de ácido acético y se vierte la mezcla de reacción sobre agua y hielo. Se observa la formación de un precipitado que se filtra. El sólido se purificó por cromatografía preparativa (eluyente  $\text{CHCl}_3$ ) obteniéndose 83 mg (rdto. 30%) de un sólido morado de p.f. = 244º

Espectro IR: 3.340 (OH asoc.); 1.660 (CO quinon.); 1.265(éter).

Espectro RMN:  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  6,00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  en  $\text{C}_6$ ); 2,85 (s, 2H quinon. en  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_3$ ); 1,50 (s, 1H arom. en  $\text{C}_{10}$ ); 1,22 (s, 1H arom. en  $\text{C}_9$ ); 0,00 (s, OH en  $\text{C}_5$ ).

5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona (CII)

Se colocan en suspensión 1,19 g de 5,8-dihidroxi-1,2-dimetoxi-9,10-antraquinona en 100 ml de metanol y se adicionan poco a poco con agitación constante de la solución y manteniendo en ella un burbujeo constante de nitrógeno, 1,40 g de borohidruro sódico. El tiempo de adición es de 2 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 30 ml de ácido acético y se vierte sobre hielo. El sólido filtrado de color rojo intenso puede recrystalizarse de etanol.(rdto. 80%). P.f.= 196º

Espectro IR: 1.670 (CO quinon.); 1.270 y 1.115 (éter).

Espectro RMN: 5,93 (s,  $\text{OCH}_3$  en  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_6$ ); 2,95 (s, 2H quinon. en  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_3$ ); 2,18 y 2,53 (sist. AB, 2H arom.  $J=8,4$ ); 1,48 (s, 1H arom. en  $\text{C}_{10}$ ); 1,11 (s, 1H arom. en  $\text{C}_9$ ).

Espectro UV: 244-246 (71.400); 230 (2.300).

Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{12}O_4$ .....C, 71,63%; H, 4,50%

Hallado.....C, 71,57%; H, 4,80%

Los primeros ensayos de obtención de éste compuesto realizados con menor cantidad de producto inicial y un menor tiempo de reacción dieron lugar a otro compuesto, que en los ensayos posteriores sólo apareció en pequeñas trazas en la solución acuosa al filtrar la quinona formada. Este compuesto de color rojo, p.f. = 194º, era la 9-hidroxi-5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona CIII (ó la 7,8-dimetoxi-9-hidroxi-1,4-antraquinona, CIV)

Espectro IR: 1.670 (CO quinon.); 1.625 (CO quel.); 1.266 (éter).

Espectro RMN: 5,91 (s,6H, $OCH_3$ ); 2,96 (s,2H,quinon.); 2,52 y 1,70 (sist. AB,2H arom. J=9); 1,52 (s,1H arom.) -4,00 (s,1H,OH quel.).

c) Reacción Diels-Alder entre 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona y butadieno

1,4-dihidro-7,8-dimetoxi-5,12-naftacenquinona (CVI)

Se mantienen durante dos días a 130° en tubo cerrado 0,94 g de 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona en 60 ml de benceno anhidro junto con 6 ml de butadieno (se utiliza éste en gran exceso). Eliminado el benceno en el rotavapor se purifica el residuo por cromatografía preparativa eluyendo con cloroformo repetidas veces. Se obtiene un sólido de color naranja p.f.= 218-220° con = rdto. 58%.

Espectro IR: 1.660 (CO quinon.);

Espectro RMN: 6,71 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub> en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 5,94 (s, 6H, OCH<sub>3</sub> en C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>); 4,11 (s, 2H olef. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 2,55 y 2,20 (sist. AB, 2H arom. J=8,7); 1,48 (s, 1H, arom. en C<sub>11</sub> ó C<sub>6</sub>); 1,12 (s, 1H arom. en C<sub>6</sub> ó C<sub>11</sub>).

Espectro UV: 244-248 (63.000); 282-284 (28.000); 305 (26.000)

Análisis

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>.....C, 74,98%; H, 5,03%  
Hallado.....C, 74,73%; H, 5,17%

Para obtener el diacetato la mezcla bruta de reacción se re cristalizó de etanol y se trató directamente según lo siguiente.

5,12-diacetoxi-1,4-dihidro-7,8-dimetoxinaftaceno (CVII)

Se someten a reflujo durante 1 hora 0,7 g del producto anterior en 30 ml de anhídrido acético junto con 0,3 g de acetato sódico anhidro y 1 g de zinc en polvo. La solución, una vez fría, se vierte en hielo obteniéndose un sólido amarillo de p.f. =180-182°. Recristalizado de benceno se obtiene un rdto. de 45% en el diacetato CVII.

Espectro IR: 1.750 (CO éster fenol.); 1.210 (C-O);.

Espectro RMN: 7,47 y 7,44 (s,6H, OCOCH<sub>3</sub> en C<sub>5</sub> y C<sub>12</sub>); 6,59 (s, 4H,2CH<sub>2</sub> ciclo en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 5,98 y 5,91 (s,6H, 2 OCH<sub>3</sub> en C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>); 4,03 (s,2H olef. en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 2,21 y 2,63 (sist. AB,2H arom. J=9,3); 1,73 (s, 1H arom. en C<sub>6</sub> ó C<sub>11</sub>); 1,47 (s,1H arom. en C<sub>11</sub> ó C<sub>6</sub>).

Análisis

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>.....C, 70,92%; H, 5,45%

Hallado.....C, 70,85%; H, 5,51%



d) Hidrogenación catalítica del 5,12-diacetoxi-1,4-dihidro-7,8-dimetoxinaftaceno

Se someten a hidrógenación a presión normal 0,4 g del diacetato disueltos en unos 110 ml de ácido acético Merck y utilizando como catalizador una punta de espátula de Pd/C al 10%. Cuando ha absorbido la cantidad teórica necesaria para la adición de un mol de hidrógeno se interrumpe la reacción. Se elimina el catalizador filtrando la solución sobre sulfato sódico y luego se elimina el disolvente en el rotavapor. La reacción es cuantitativa obteniéndose el 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-7,8-dimetoxinaftaceno, de color amarillo p.f. =170º.

Espectro IR: 1.758 (CO éster fenol.); 1.200 (C-O).

Espectro RMN: 8,10 (m, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 7,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>5</sub> ó C<sub>12</sub>); 7,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO en C<sub>12</sub> ó C<sub>5</sub>); 7,19 (m, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 6,00 (s, 3H OCH<sub>3</sub> en C<sub>7</sub> ó C<sub>8</sub>); 5,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> en C<sub>8</sub> ó C<sub>7</sub>); 2,67 y 2,24 (sist. AB 2H, arom. en C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>, J<sub>o</sub>=9,3); 1,77 (s, 1H arom. en C<sub>6</sub>); 1,48 (s, 1H, arom. en C<sub>11</sub>).

Análisis

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>.....C, 70,57%; H, 5,92%

Hallado.....C, 70,23%; H, 6,06%

Si se continúa la absorción de hidrógeno puede llegar a formarse 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidro-7,8-dimetoxinaftaceno CIX, lo que supone una adición de dos moles de hidrógeno. Sólido blanco de p.f. =147-149º.

Espectro IR: 1.755 (CO éster fenol.); 1.210 (C-O).

Espectro RMN: 8,22 (m, CH<sub>2</sub> ciclo en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 7,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO)  
7,59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO); 7,43 (m, 4H, CH<sub>2</sub> ciclo en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>); 6,14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,07 y 3,29 (sist. AB, 2H arom. J=8,6).

e) Ensayos de oxidación crómica

Se hicieron ensayos de oxidación en los diacetatos tetra y hexahidrogenados CVIII y CIX. El procedimiento fue análogo al utilizado para la oxidación del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno LXXIII. La purificación del compuesto es difícil, y sólo pudo separarse por cromatografía preparativa una pequeña muestra de 6,11-diacetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-1,2-dimetoxi-5,12-naftacenquinona CX, p.f. 185-189º

Espectro IR: 1.769 (CO éster fenol.); 1.720 (CO); 1.660 (CO quinon.).

Espectro RMN: 8,15 (m, CH<sub>2</sub> ciclo C<sub>8</sub> y C<sub>9</sub>); 7,30 (m, CH<sub>2</sub> ciclo C<sub>10</sub> y C<sub>7</sub>); 6,07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O en C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>); 7,52 y 7,46 (s, 6H CH<sub>3</sub>COO);

B. Introducción de sustituyentes hidrofílicos en el anillo alicíclico A

1. Adición de la 1,4-antraquinona al 1-acetoxi y 1-metoxi-1,3-butadieno

Trans-1-metoxibutadieno (72)

Aducto 1,4-antraquinona-trans-1-metoxibutadieno (CXII)

En un matraz cerrado y al amparo de la luz se colocan 2 g de 1,4-antraquinona junto con 10 g de trans-1-metoxibutadieno y se dejan estar cuatro días, al cabo de los cuales se observa, que la suspensión inicial ha cambiado de aspecto apareciendo un sólido más compacto. Filtrado éste y lavado con ciclohexano se obtiene el aducto esperado con un rdto. 89%, p.f. = 170°

Espectro IR: 1.695 y 1.690 (CO); 2.820 (tensión OCH<sub>3</sub>).

Espectro RMN: 7,66 a 8,00 (1H en C<sub>4</sub>); 7,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> en C<sub>1</sub>);  
(100 MHz) 6,5 a 6,9 (3H, C<sub>12a</sub>, C<sub>4a</sub>, C<sub>4</sub>); 5,95 (m, 1H, en C<sub>1</sub>);

4,06 ( ,2H,olef. en  $C_2$  y  $C_3$ ); 2,00 y 2,37  
(sist. AA'BB', 4H arom.  $C_7, C_8, C_9, C_{10}$ ); 1,55  
y 1,41 (s, 2H, arom. en  $C_6$  y  $C_{11}$ ).

Espectro UV: 262-264 (58.900); hombros a 290 y 360

### Análisis

Calculado para  $C_{19}H_{16}O_3$ .....C, 78,06%; H, 5,51%

Hallado.....C, 78,05%; H, 5,56%

El aducto se forma asimismo en presencia de benceno anhidro, a reflujo durante un día. El rendimiento es inferior (52%) por obtenerse más impuro. Como impureza se detecta la 5,12-naf-tacenquinona. También se observa la formación de aducto en benceno a temperatura ambiente, si bien requiere una semana para reaccionar.

### Trans-1-acetoxibutadieno (67)

### Aducto 1,4-antraquinona-trans-1-acetoxibutadieno (CXI)

Se mantienen a reflujo durante tres días en benceno Merck 2,42 g de 1,4-antraquinona con 2,37 g de dieno (se utiliza éste

en exceso porque suele ser mezcla de cis y trans), asimismo se agrega una punta de espátula de terc-butilpirocatequina como - inhibidor de polimerización. Al cabo de este tiempo por capa - fina no se detecta producto de partida. Se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo sólido, por cromatografía en ca pa fina (eluyente  $\text{CHCl}_3$ ), muestra el aducto formado junto con - 5,12-naftacenquinona como impureza. El producto se recrystaliza de ciclohexano dejándolo en refrigerador. Se presenta como polvo blanco p.f. =1722 (rdto. 40%).

Espectro IR: 1.740 y 1.750 (CO éster ); 1.700 (CO aducto);  
1.225 (C-O).

Espectro RMN: 8,84 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$  en  $\text{C}_1$ ); 7,40 a 8,08 ( 1H en  $\text{C}_4$ )  
6,30 a 6,90 (3H, en  $\text{C}_4, \text{C}_{4a}$  y  $\text{C}_{12a}$ ); 4,45 (m, 1H en  $\text{C}_1$ ); 3,9 (m, 2H olef. en  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_3$ ); 1,9 y 2,25  
(sist. AA'BB', 4H, arom. en  $\text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}$ ); 1,39  
(s, 1H arom.  $\text{C}_6$  ó  $\text{C}_{11}$ ); 1,33 (s, 1H, arom.  $\text{C}_{11}$  ó  $\text{C}_6$ )

Espectro UV: 265 (60.900); 350 (4.000); 284-296

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4$ .....C, 74,98%; H, 5,03%

Hallado.....C, 74,22%; H, 5,20%

Ensayos de adición de 1,4-antraquinona al cis-1-metoxibutadieno

Actuando sin disolvente, a temperatura ambiente después de 27 días no se observa reacción, recuperándose la 1,4-antraquinona. Si se mantiene la 1,4-antraquinona y cis-1-metoxibutadieno a reflujo en benceno durante una semana se recupera la quinona de partida y sólo se observan por capa fina impurezas que pueden ser debidas a la polimerización del dieno.

2. Hidrogenación de los aductos CXI y CXII

Hidrogenación de CXII con Pd/C al 10%

Se somete a hidrogenación a presión normal, utilizando como catalizador Pd/C al 10%, una muestra de 1 g de aducto CXII en 150 ml de acetato de etilo hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se absorben unos 160 ml de hidrógeno. Se filtra la solución sobre sulfato sódico para eliminar el catalizador y se evapora el disolvente en el rotavapor, quedando un líquido pastoso que se trata con n-hexano repetidas veces, quedando al final un residuo ya sólido que corresponde al producto de reducción del doble enlace y de uno de los grupos cetónicos. De la solución de n-hexano logra aislarse a su vez otro sólido que por capa fina

muestra ser una mezcla de dos productos : el citado anteriormente 1,2,3,4,4a,5,12a-(6 1,2,3,4,4a,12,12a)-heptahidro-1-metoxi-5-(6 12)-hidroxi-5,12-naftacenquinona CXVI y el 1,2,3,4,4a,12a-hexahidro-1-metoxi-5,12-naftacenquinona CXVII, este último se obtuvo con mejor rendimiento en el ensayo siguiente utilizando Pd/SO<sub>4</sub>Ba. El compuesto CXVI es un sólido blanco de p.f. =176-180°.

Espectro IR: 3.570 (OH); 1.676 (C=O).

Espectro RMN: 7,80 a 8,80 (m, 6H, CH<sub>2</sub> en C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>); 7,39 (1H, OH intercambiable con D<sub>2</sub>O); 7,26 (2H, C<sub>4a</sub> y C<sub>12a</sub>) 7,18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> en C<sub>1</sub>); 6,20 (m, 1H, CHOMe); 4,62 (m, 1H, CHOH); 2,05 y 2,5 (4H, arom. AA'BB'); 1,92 (s, 1H arom.); 1,46 (s, 1H arom.).

Espectro UV: 244 (42.100); 290-2 (9.400); 305 (8.400).

#### Análisis

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>.....C, 77,00%; H, 6,80%

Hallado.....C, 77,08%; H, 6,73%

## Hidrogenación de CXII con Pd/SO<sub>4</sub>Ba

Se someten a hidrogenación a presión normal 0,5 g de aducto CXII en 100 ml de acetato de etilo junto con 115 mg de catalizador Pd/SO<sub>4</sub>Ba al 10%. Cuando se han absorbido 40 ml de hidrógeno parece detenerse la absorción. La solución se filtra como en el caso anterior y se llega con rendimiento cuantitativo a un sólido amarillo claro, prácticamente puro, que fue recristalizado de ciclohexano para microanálisis. Sólido blanco de p.f. 141º que corresponde a la 1,2,3,4,4a,12a-hexahidro-1-metoxi-5,12-naftacenquinona CXVII.

Espectro IR: 1.695 (CO).

Espectro RMN: 7,12 a 8,20 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub> en C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>); 7,12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, en C<sub>1</sub>); 6,83 (2H, C<sub>4a</sub> y C<sub>12a</sub>); 6,12 (1H, CHOme); 1,9<sup>4</sup> y 2,31 (4H, arom. AA'BB'); 1,41 (s, 1H arom.); 1,3<sup>4</sup> (s, 1H, arom.).

## Análisis

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>.....C, 77,52%; H, 6,16%  
Hallado.....C, 77,28%; H, 6,32%



## Hidrogenación de CXI con Pd/C

Se someten a hidrogenación catalítica a presión normal 0,5 g del aducto CXI disueltos en 100 ml de acetato de etilo y utilizando como catalizador Pd/C hasta que se detiene la absorción de hidrógeno. La solución se filtra sobre sulfato sódico eliminando el catalizador. Se elimina el disolvente en el rotavapor y se recristaliza el residuo de ciclohexano obteniéndose un sólido blanco de p.f. = 164°. Rendimiento 75%.

Espectro IR: 3.480 (OH); 1.740 (C=O); 1.700 (C=O).

Espectro RMN: 9,22 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub> en C<sub>1</sub>); 8,0 a 8,6 (m, 4H, en C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>); 6,95 a 7,35 (m, 3H, en C<sub>4</sub>, C<sub>4a</sub> y C<sub>12a</sub>); 5,90 (d, 1H, OH, J=11); 4,4 a 4,95 (m, 1H, CHOH, 1H, CH<sub>2</sub>OC, 1H angular); 1,78 a 2,55 (4H, arom. AA'BB' y 1H arom.)  
1,34 (s, 1H arom.)

Agitada la muestra con D<sub>2</sub>O desaparece d, a 5,90 así como se altera el m, de 4,4 a 4,95 .

## Análisis

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>.....C, 74,05%; H, 6,21%

Hallado.....C, 74,29%; H, 6,37%

192

3. Ensayos realizados a partir de los aductos CXI y CXII y sus derivados hidrogenados

Ensayos de acetilación del aducto 1,4-antraquinona-trans-1-metoxibutadieno:

Se intentó la acetilación del aducto CXII por diferentes caminos :

- i) manteniendo a reflujo el compuesto en exceso de anhídrido acético en presencia de unas gotas de ácido sulfúrico, se observa por c.c.f. la formación de varios productos destacando entre ellos la 5,12-naftacenquinona
- ii) manteniendo el compuesto en exceso de anhídrido acético, a temperatura ambiente en presencia de piridina. Después de una semana queda aún producto de partida, pero la mayor parte se ha transformado en naftacenquinona, según se comprueba por comparación de los  $R_f$  de la muestra original y por su espectro IR. Se comprobó además que la piridina no produce isomerización del aducto.

Ensayos de acetilación del aducto hidrogenado CXVII

- i) con anhídrido acético y piridina como catalizador básico, a temperatura ambiente durante dos días no sufre reacción. Si se deja 21 días la reacción, no se observa acetilación y sí una pe

queña formación de naftacenquinona.

ii) con anhídrido acético y piridina a reflujo durante una hora da lugar a una mezcla de naftacenquinona y de 5,12-diacetoxi-1,2-dihidronaftaceno (LXXVI); según el espectro RMN de la mezcla (tras una primera recristalización de ciclohexano) la proporción de ambos es de 25% de 5,12-naftacenquinona frente a 75% del diacetato LXXVI. Para obtener el análisis del diacetato LXXVI fueron necesarias varias recristalizaciones (si se intenta purificar por cromatografía se altera el producto). El diacetato - de color amarillo funde a 250º.

Espectro IR: 1.760 (C=O acetato fenol.).

Espectro RMN: 7,45 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>); 7,5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, en C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>); 3,71 (d.d., 1H olef. J=9,3 J=4,2); 3,31 (d, 1H olef. J=9,3); 2,05 y 2,5 (sist. AA'BB' 4H arom.); 1,76 (s, 2H, arom.).

#### Análisis

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>.....C, 76,28%; H, 5,23%

Hallado.....C, 76,02%; H, 5,20%

Ensayos de acetilación del aducto 1,4-antraquinona-trans-1-acetoxibutadieno (CXI)

i) Se somete a reflujo durante un día 1 g de aducto CXI en 70 ml de anhídrido acético, junto con dos gotas de ácido sulfúrico como catalizador ácido. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y el sólido que aparece se filtra y se recrystaliza de benceno. Se obtienen 300 mg de una mezcla de dos productos que separados por cromatografía preparativa resultan ser 5,12-naftacenquinona y 5,12-diacetoxinaftaceno. La naftacenquinona fue identificada por su IR idéntico al de una muestra original. El diacetato, ya descrito (73), p.f.=248° presenta los siguientes datos.

Espectro IR: 1.760 (C=O acetato fenol.); 1.210 (C-O).

Espectro RMN: 7,29 (s,6H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,9 a 2,55 (8H,arom.,2 sist. AA'BB'); 1,40 (s,2H,arom.)

ii) Acetilación en frío en presencia de piridina : Se disuelven 0,3 g de aducto en 40 ml de anhídrido acético y se agregan tres gotas de piridina como catalizador; se deja durante seis días a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo el IR del sólido aislado muestra la presencia de 5,12-naftacenquinona así como

las bandas del producto de partida.

iii) Acetilación en caliente en presencia de piridina: Se somten a reflujo 0,5 g de aducto, CXI, en 40 ml de anhídrido acético, agregando tres gotas de piridina. Después de cuatro horas - se vierte la mezcla de reacción sobre agua y hielo y el sólido formado una vez filtrado por cromatografía en capa fina resulta ser una mezcla de productos que se identifican como 5,12-naftacenquinona y 5,12-diacetoxinaftaceno por comparación de  $R_f$  con muestras puras. Además el espectro IR de la mezcla bruta de reacción muestra ser la suma de bandas de los espectros IR de los anteriores productos citados.

#### Tratamiento con ácido bromhídrico del aducto hidrogenado CXVII

Una muestra (0,10 g) del aducto 1,4-antraquinona-trans-1-metoxibutadieno (CXVII) se disuelve en ácido acético (20 ml) adicionando ácido bromhídrico (0,2 ml), la solución se oscurece. Se deja en reposo un día. Se elimina el disolvente en el - rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna (Kiesegel 60) eluyendo con benceno, y obteniéndose la 1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona LXXX identificada por su IR y RMN idénticas a la de muestras obtenidas por otros caminos.

C. Introducción conjunta de sustituyentes en los anilinos A y D

1. Adición de la 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona al trans-1-metoxibutadieno (CXXVI-CXXVII)

En un matraz cerrado y al amparo de la luz se colocan 2,5 g de la quinona junto con 15 g de trans-1-metoxibutadieno y se dejan estar durante 16 días, al cabo de éstos se observa la formación de un nuevo sólido que se filtra (aparece a veces en forma de cristales romboidales y a veces como polvo), una vez filtrado se lava con ciclohexano. Si a la solución filtrada se añade ciclohexano vuelve a obtenerse más cantidad de aducto hasta un rendimiento total del 63%. El sólido aislado es una mezcla de los dos isómeros esperados y funde en un amplio intervalo de 140 a 146º.

Espectro IR: 1.695 (C=O aducto).

Espectro RMN: 7,8 (m, 1H en C<sub>4</sub>); 7,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> en C<sub>1</sub>); 6,45 a 6,95 (3H, en C<sub>4</sub>, C<sub>4a</sub>, C<sub>12a</sub>); 5,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,95 (m, 1H en C<sub>1</sub>); 5,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,91 (2H, olef.); 2,15 y 2,51 (2H, arom., sist. AB, J=9,3); 1,51 (s, 1H arom.); 1,02 (s, 1H, arom.).

## Análisis

Calculado para  $C_{21}H_{20}O_5$ .....C, 71,57%; H, 5,72%

Hallado.....C, 71,62%; H, 6,00%

### 2. Hidrogenación de los aductos CXXVI-CXXVII

Se someten a hidrogenación a presión normal 0,55 g de aducto CXXVI-CXXVII en 140 ml de acetato de etilo junto con 130 mg de catalizador  $Pd/SO_4Ba$  al 10%. Absorbe unos 40 ml de hidrógeno. La solución se trata como en casos anteriores y una vez eliminado el disolvente se observa un residuo gomoso que se trata con ciclohexano repetidas veces. Del ciclohexano precipita un sólido y por concentración de las aguas madres se obtiene mayor cantidad de éste que corresponde al producto hidrogenado, mezcla de isómeros. El intervalo de fusión observado fue de 120-125° con reblandecimiento a 115°. El rendimiento en la mezcla de isómeros CXXIX-CXXX es del 56%.

Espectro IR: 1.690-5 (C=O ciclohexanónico);

Espectro RMN: 7,99 (m, 6H,  $3CH_2$  en  $C_2, C_3$  y  $C_4$ ); 7,10 (s, 3H,  $OCH_3$  en  $C_1$ ); 6,85 (m, 2H, en  $C_{4a}$  y  $C_{12a}$ ); 6,14 (m, 1H,  $C_1$ ); 5,98 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 5,96 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 2,20 y 2,56 (sist. AB, 2H arom.  $J=9,3$ ); 1,52 y 1,08 (s, 2H, arom. en  $C_6$  y  $C_{11}$  de un isómero); 1,45 y 1,17 (s, 2H, arom., otro isom.).

## Análisis

Calculado para  $C_{21}H_{22}O_5$ .....C, 71,16%; H, 6,25%

Hallado.....C, 70,89%; H, 6,27%

### 3. Ensayos de acetilación de los isómeros CXXIX-CXXX

a) Se mantienen a reflujo durante una hora 0,130 g de la mezcla de isómeros CXXIX-CXXX en 20 ml de anhídrido acético junto con 0,2 ml de piridina anhidra. Después de este tiempo se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se filtra el sólido formado obteniéndose con un rendimiento del 80% los diacetatos isómeros - CXXXI-CXXXII (5,12-diacetoxi-1,2-dihidro-7,8-dimetoxinaftaceno, y 5,12-diacetoxi-1,2-dihidro-9,10-dimetoxinaftaceno). El intervalo de fusión de la mezcla es 156-160° (desc.). Para la obtención de los espectros es conveniente recristalizar de ciclohexano dejando congelar en nevera.

Espectro IR: 1.750 (C=O acetato fenol.);

Espectro RMN: 7,4 (m, 4H,  $2CH_2$ ); 7,44 y 7,45 (s, 6H,  $2OCOCH_3$ ); 5,97 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 5,93 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,72 (d.d., 1H, olef.,  $J=9,3$ ,  $J'=5,2$ ); 3,26 (d., 1H, olef.,  $J=9,3$ ) 2,71 y 2,28 (sist. AB, 2H, arom.,  $J=8,4$ ); 1,78 (s, 1H arom.); 1,47 (s, 1H, arom.).



b) Si se deja la reacción en frío no se produce después de una semana acetilación y se recupera el producto de partida.

4. Tratamiento con ácido bromhídrico de CXXIX-CXXX

Una muestra (0,15 g) de la mezcla de isómeros CXXIX-CXXX se disuelve en ácido acético (20 ml) adicionando ácido bromhídrico (0,2 ml); inmediatamente de adicionar éste la solución se oscurece. Se deja un día en reposo. Se elimina el disolvente en el rotavapor y el producto principal que se observa en el residuo se purifica en columna sobre gel de sílice (Kiesegel 60) eluyendo con  $\text{CHCl}_3$ , la columna retiene las impurezas de los otros productos formados en menor proporción. El sólido aislado es de color naranja y funde a 159° reblandeciendo a 140°; sus espectros están de acuerdo con la estructura CXXXIII (impurificada por la quinona aromática CXXVIII).

Espectro IR: 1.650 ( $\text{C}=\text{O}$  quinon.).

Espectro RMN: 8,24 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ , en  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_3$ ); 7,36 (m,  $2\text{CH}_2$  en  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_4$ ); 5,95 (s, 6H,  $2\text{OCH}_3$ ); 2,22 y 2,59 (sist. AB, 2H arom.  $J=9$ ); 1,53 (s, 1H, arom.); 1,16 (s, 1H, arom.).

## CONCLUSIONES

1. Los ensayos de fotooxigenación de 1,4-diacetoxinaftalenos dan lugar solamente a una reacción de Fries inducida por la luz con formación de hidroxicetonas aromáticas. Así, la irradiación de los correspondientes diacetoxinaftalenos, conduce a los siguientes compuestos :

- a) 2-acetil-4-acetoxi-1-naftol
- b) 2-acetil-4-acetoxi-6,7-dimetil-1-naftol
- c) 2-acetil-4,5,8-triacetoxi-1-naftol

2. La comparación de los espectros RMN y UV de estos compuestos con los de sus derivados acetilados parece indicar que, en disolución, existe un equilibrio tautómero.

Los datos espectroscópicos de los productos de metilación apoyan también la existencia de esta tautomería.

3. La fotooxigenación del 1,4-diacetoxiantraceno da lugar a la adición de oxígeno singulete en posiciones 9,10, aislándose - el diacetato de quinizarina y entrando en competencia la formación de dímero.

Análogamente, el antraceno en las mismas condiciones da lugar a la formación de 9,10-antraquinona y dímero.

4. La síntesis de 7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenquinona puede llevarse a cabo a través de los siguientes pasos :

a) Reacción Diels-Alder de la 1,4-antraquinona con 1,3-butadieno para dar el correspondiente aducto.

b) Acetilación del aducto anterior y posterior hidrogenación que da lugar a un hexahidroderivado por reducción simultánea del doble enlace y de las posiciones 9,10 del sistema antracénico inicial.

c) Oxidación crómica del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno que produce, con buen rendimiento, la 7,8,9,10-tetrahidro-6,11-diacetoxi-5,12-naftacenquinona la cual se hidroliza fácilmente en medio ácido, dando el producto buscado.

5. La hidrogenación catalítica del aducto de 1,4-antraquinona-1,3-butadieno con Pd/C da lugar a un compuesto en el que junto con la hidrogenación del doble enlace se reduce un grupo C=O a grupo CHOH.

6. El tratamiento del 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidronaftaceno con dióxido de selenio no conduce al correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroderivado sino a la formación de tres productos:

a) 1-acetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona

b) 1,2,3,4-tetrahidro-5,12-naftacenquinona

c) 5,12-naftacenquinona

Es posible, sin embargo, lograr la formación del tetrahydro derivado utilizando cloranilo como agente aromatizante.

7. La fotooxigenación de 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaceno da lugar a la adición de oxígeno singulete tanto en posiciones 5,12 como 6,11 observándose la formación de :

- a) 7,8,9,10-tetrahydro-6,11-diacetoxi-5,12-naftacenquinona
- b) 1,2,3,4-tetrahydro-5,12-naftacenquinona

8. La introducción de sustituyentes en los anillos A y/o D de sistemas tetracíclicos con un anillo hidroaromático, relacionados con las antraciclinonas, se puede conseguir por los métodos siguientes :

- a) A partir de una reacción Diels-Alder con 1,4-antraquinonas sustituidas en 5 y 6.
- b) A partir de una reacción Diels-Alder con 1,3-dienos sustituidos en 1
- c) Mediante el empleo simultáneo de los dos métodos anteriores

9. Las 1,4-antraquinonas metoxisustituidas en 5 y 6 pueden - obtenerse a partir de la quinalizarina a través de las reacciones siguientes :

- a) Metilación con diazometano que da lugar al derivado monometilado en 6 ó al 5,6-dimetilado según las condiciones experimenta-

les.

b) Reducción con hidruro de boro y sodio en metanol

10. Por bromación del acetato de 2,3-dimetilfenol, en presencia de la luz, se obtiene su  $\alpha, \alpha, \alpha'$ -tribromoderivado que, por reacción con benzoquinonas, podría utilizarse en la síntesis de 1,4-antraquinonas.

11. La obtención de 6,11-diacetoxi-7,8,9,10-tetrahidro-1,2-dimetoxi-5,12-naftacenquinona se puede llevar a cabo a través de los pasos siguientes :

- a) Reacción Diels-Alder entre la 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona y el 1,3-butadieno que da lugar al correspondiente aducto, el cual sufre fácilmente la oxidación a la 1,4-dihidro-7,8-dimetoxi-5,12-naftacenquinona
- b) Reducción acetilante, con formación del 5,12-diacetoxi-1,4-dihidro-7,8-dimetoxinaftaceno
- c) Hidrogenación catalítica del diacetato que puede dar lugar, según la cantidad de hidrógeno empleada, a 5,12-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-7,8-dimetoxinaftaceno ó a 5,12-diacetoxi-1,2,3,4,6,11-hexahidro-7,8-dimetoxinaftaceno
- d) Oxidación crómica de cualquiera de los derivados anteriores.

Sin embargo, la última reacción tiene lugar con bajo rendimiento.

12. La 1,4-antraquinona reacciona con trans-1-metoxi-1,3-bu-

tadieno para dar lugar al correspondiente aducto Diels-Alder, el cual puede hidrogenarse con  $\text{Pd}/\text{SO}_4\text{Ba}$  a la 1,2,3,4,4a,12a-hexahidro-1-metoxi-5,12-naftacenquinona. Asimismo el trans-1-acetoxi-1,3-butadieno da lugar al correspondiente aducto con 1,4-antraquinona.

13. El sustituyente metoxilo del aducto de trans-1-metoxibutadieno y 1,4-antraquinona se elimina con gran facilidad. La facilidad de eliminación del metoxilo se comprueba asimismo en su derivado hidrogenado en las siguientes reacciones :

- a) cuando se intenta la formación del diacetato con anhídrido acético y piridina se produce el 5,12-diacetoxi-1,2-dihidronaftaceno
- b) por tratamiento con ácido trifluoracético o con ácido bromhídrico se forma 5,12-naftacenquinona.

14. La 5,6-dimetoxi-1,4-antraquinona reacciona con trans-1-metoxi-1,3-butadieno dando la correspondiente mezcla de aductos isómeros que pueden ser hidrogenados sin pérdida del sustituyente.

15. Los ensayos de acetilación de los aductos hidrogenados anteriores dan lugar, de nuevo, a la eliminación del sustituyente introducido en el anillo alicíclico. Asimismo se produce la eliminación del sustituyente al intentar la sustitución del grupo metoxilo por hidroxilo.

# BIBLIOGRAFIA

1. R.H. Thomson, "Naturally Occurring Quinones". Academic Press New York, 1971.
2. A.H. Martin, A.J. Shay, L.M. Pruess, J.N. Porter, J.H. Mowat, N. Bohonos, "Antibiotics Annual", p.1020, 1954-1955
3. A. Tulinski, J. Am. Chem. Soc., 86, 5368 (1964).
4. a) C. Tan, H. Tasaka, Cancer 7, 70 (1966).  
b) C. Tan, H. Tasaka, K. Yu, M.L. Murphy, D.A. Karnogsky, Cancer 20, 333 (1967).
5. H. Brockmann, Prog. Chem. Org. Nat. Prods., 21, 121 (1963).
6. H. Brockmann jr. y M. Legrand, Naturwissenschaften 49, 374 (1962).
7. H. Brockmann jr., M. Legrand, Tetrahedron, 19, 395 (1963).
8. H. Raudnitz, Ber., 62, 509 (1929).
9. R.E. Winkler, Helv. Chim. Acta, 50, 247 (1967).
10. Ch. Weizzmann, L. Haskelberg, T. Berlin, J. Chem. Soc., 398 (1939)
11. H. Brockmann, W. Muller, Chem. Ber., 92, 1164 (1959).
12. J.P. Marsh, R.H. Iwamoto, L. Goodman, Chem. Comm., 589 (1968)
13. A.S. Kende, J.L. Belletire, E.L. Hume, Tetrahedron Letters, 2935 (1973).

14. A. Verine, I. Lepage, Bull. Soc. Chim. France, 1154 (1973).
15. I. Lepage, Bull. Soc. Chim. France, 1141 (1963).
16. F. Fariña, J.C. Vega, Tetrahedron Letters, 1655 (1972).
17. J.S. Meek, F.M. Dewey, J.Org. Chem., 35, 1315 (1970).
18. Ch. Dufraisse, M. Gerard, Compt. rend., 201, 428 (1935).
19. Ch. Dufraisse, M. Gerard, Compt. rend., 202, 1859 (1936).
20. Ch. Dufraisse, I. Gillet, Compt. rend., 225, 191 (1947).
21. I. Lepage, Ch. Dufraisse, Compt. rend., 248, 1193 (1959).
22. Ch. Dufraisse, M. Gerard, Bull. Soc. Chim. France 4, 2052 (1937).
23. E.J. Bowen, Disc. Far. Soc. 14, 143 (1953).
24. E.J. Bowen, Disc. Far. Soc. 14, 146 (1953).
25. J. Rigaudy, J. Guillaume, D. Maurette, Bull. Soc. Chim. France, 144 (1971).
26. I. Lepage, Ch. Dufraisse, Compt. rend., 248, 1193 (1959).
27. P.F. Southern, N.A. Waters, J. Chem. Soc., 4340 (1960).
28. J. Rigaudy, C. Deletang, D. Sparfel, N.K. Cuong, Compt. rend. 267, 1714 (1968).
29. J. Rigaudy, C. Deletang, J.J. Basselier, Compt. rend., 268, 344 (1969).
30. H. Hart, A. Oku, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 254 (1972).
31. M. Lora, J.L. Leon, J. Chem. Soc., 70, 3165 (1948).



32. A. Schönberg, G.O. Schenck, O.A. Neumuller, "Preparative Organic Photochemistry". Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968 p.236 y sig.
33. V. Stenberg, "Organic Photochemistry", Chapman 1967, p.227 y sig.
34. C.S. Foote, S. Wexler, W. Ando, R. Higgins, J. Am. Chem. Soc., 81, 975 (1968).
35. R.W. Franck, J. Auerbach, J. Org. Chem., 36,1, (1971).
36. E. McKeown, W.A. Waters, J. Chem. Soc. (B), 1040 (1966).
37. C.E. Kalmus, D.M. Hercules, Tetrahedron Letters, 1575 (1972).
38. C.J.P. Spruit, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 66, 655 (1947).
39. S.M. Bloom, G.O. Dudek, J. Org. Chem., 36, 235 (1971).
40. G.O. Dudek, E.P. Dudek, J. Am. Chem. Soc., 88, 2407 (1966).
41. I. Singh, R.E. Moore, C.W.J. Chang, R.T. Ogata, P.J. Scheuer, Tetrahedron, 2975 (1968).
42. F. Fariña, J.L. Martin, resultados sin publicar.
43. P.W. Rabideau, J.W. Paschal, J. Am. Chem. Soc., 94, 5801 (1972).
44. F.D. Greene, Bull. Soc. Chim. France, 1356 (1960).
45. Ch. Dufraisse, J. Mathieu, Bull. Soc. Chim. France, 307 (1947).
46. M. St.C. Flett, J. Chem. Soc., 1441-1447 (1948).

47. J. Rigaudy, M. Ricard, Suzanne Combrisson, Bull. Soc. Chim. France, 307 (1947).
48. M.P. Cava, A.A. Deane, K. Muth, J. Am. Chem. Soc., 81, 6458 (1959).
49. A.N. Grinev, I.S. Protopopov, A. Cherkasova, Zh. Org. Khim., 8, 210 (1972).
50. W. Carruthers, "Some modern methods of organic synthesis", Cambridge University, 1971, p. 299 y sig.
51. R. Adams, J.R. Marshall, J. Am. Chem. Soc., 50, 1970 (1928).
52. G.M. Badger, J. Chem. Soc., 764 (1947).
53. R.T. Arnolds, C.J. Collins, J. Am. Chem. Soc., 1407 (1939).
54. J. Rigaudy, D. Sparfel, Bull. Soc. Chim. France, 3441 (1972).
55. J. Rigaudy, C. Brelhere, Bull. Soc. Chim. France, 1390 - (1972).
56. a) Organic Syntheses, vol. 34, p. 82. b) ibid, p.100
57. C.A. 60, P. 16.027h, (1964), Brit. 856,553.
58. Liebermann, Wense, Liebigs Ann., 240, 299; Beilstein, 8, H550.
59. R.E. Moore, P.J. Scheuer, J. Org. Chem., 3272 (1966).
60. J.C. Vega, tesis doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad Complutense de Madrid, 1973.
61. H. Brockmann, H. Greve, A. Zeek, Tetrahedron Letters, 1929 (1971).

62. O. Dimroth, T. Faust, Ber., LIV, 3020 (1921).
63. a) A.J. Fatiadi, Chem. Comm., 1087 (1967).  
b) A.J. Fatiadi, J. Res. Nat. Bur. Stand. Sect. A 1968, 72 (4), 341.
64. S. Alvarado, F. Fariña, resultados sin publicar.
65. a) R.T. Arnold, R. Larson, J. Org. Chem., 5, 250 (1940).  
b) G. Charrier, A. Moggi, Gazz. Chim. Ital. 57, 736(1927).
66. a) K. Zahn, Ochwart, Liebigs Ann., 462, 86 (1928).  
b) O. Dimroth, Ber., 53, 481 (1920).
67. F. Fariña, M. Lora Tamayo, M.V. Martín, Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 60B, 715 (1964).
68. W. Flaig, Liebigs Ann., 568 (1950).
69. H.H. Inhoffen, H. Muxfeldt, V. Koppe, J. Heimann-Trösieu, Chem. Ber., 90, 1448 (1957).
70. G.O. Dudek, Spectrochim. Acta, 19, 691 (1963).
71. a) N. Jonathan, S. Gordon, B.P. Dailey, J. Chem. Phys., 30, 2443(1962).  
b) F. Bell, K.R. Buck, J. Chem. Soc. (C), 904 (1966).
72. F. Fariña, M.V. Martín, Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 67B, 315 (1971).
73. H. Brockmann, B. Franck, Chem. Ber., 88, 1792 (1955).